

Lateralisierte Verarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz in der  
rechten Großhirnhemisphäre unter besonderer Berücksichtigung der  
rechten anterioren Inselrinde

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Schirner, Wolfgang Philipp  
aus Erlangen

Gießen im Juli 2017

Aus der Abteilung für Neurologie,  
Leitung Prof. Dr. med. Manfred Kaps,  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heidrun H. Krämer-Best
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Eberhard Uhl

Tag der Disputation: 10.09.2018

## Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

# Danksagung

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Heidrun H. Krämer-Best für die gute und geduldige Betreuung. Weiter auch allen Mitgliedern ihrer Forschungsgruppe und hier vor allem Frau Dr. Kathrin Habig, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke meiner Familie und hier vor allem meinen Geschwistern Frau Andrea Christine und Herrn Stephan Michael Schirner und ganz besonders meinen Eltern, Frau Dr. Astrid Schirner und Herrn Dr. Erich Schirner, die mich zeit meines Lebens immer und in jeder Situation unterstützt haben.

Danken möchte ich außerdem all meinen lieben Freunden in und aus Erlangen, die mit mir seit Jahren trotz räumlicher Trennung und immer knapper bemessener Zeit Kontakt gehalten und mir stets einen vertrauten und verlässlichen Rückzugsort geboten haben. Unsere gemeinsamen Urlaube möchte ich nicht missen!

Ein besonderer Dank gilt Frau Vera Müller. Ohne sie hätte diese Arbeit niemals Gestalt angenommen.

Danken möchte ich zuletzt meinen ehemaligen Kommilitoninnen, mittlerweile geschätzten Kolleginnen und langjährig guten Freundinnen Frau Angela Lamberty und Frau Dr. Mira Lucks, die mich seit unserem gemeinsamen Studium begleitet und stets moralisch unterstützt haben.

In besonderer Weise möchte ich meine Schwester Frau Claudia Gabriele Schirner und meine enge Freundin Frau Linda Bremmer erwähnen, die weite Teile meines Lebens begleitet und geprägt haben und die beide die Fertigstellung dieser Arbeit leider nicht mehr erleben durften.

# Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung .....	- 1 -
I. 1. Schmerz - Definition .....	- 1 -
I. 2. Physiologische Schmerzgenerierung und -leitung .....	- 4 -
I. 3. Der insuläre Kortex .....	- 8 -
a) Anatomie und Histologie .....	- 8 -
b) Funktionen der Inselrinde .....	- 12 -
II. Fragestellung .....	- 15 -
III. Methoden .....	- 17 -
III. 1. Probanden .....	- 17 -
III. 2. Psychophysische Testung .....	- 19 -
III. 3. FMRT Untersuchung .....	- 24 -
a) Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie .....	- 24 -
b) Untersuchungsablauf .....	- 26 -
III. 4. Auswertung und Statistik .....	- 38 -
IV. Ergebnisse .....	- 42 -
IV. 1. Psychophysische Testung .....	- 42 -
IV. 2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, fMRI) .....	- 46 -
a) Stimulationstemperaturen und VAS-Werte fMRT .....	- 46 -
b) Aktivierungen im fMRT .....	- 50 -
IV. 2.3 Lateralisierungsindizes .....	- 66 -
V. Diskussion .....	- 70 -
V. 1. Somatosensorischer Kortex, posteriore Inselrinde .....	- 70 -
V. 2. Rechtslateralisierung der Schmerzverarbeitung .....	- 73 -
V. 3. Koaktivierung von AIC und ACC .....	- 77 -
V. 4. Unterschiede zwischen Hitze- und Kälteschmerz .....	- 78 -
V. 5. Kritische Wertung der Methodik .....	- 82 -
VI. Zusammenfassung .....	- 86 -
VII. Tabellenverzeichnis .....	- 88 -
VIII. Abbildungsverzeichnis .....	- 89 -
IX. Abkürzungsverzeichnis .....	- 90 -
X. Literaturverzeichnis .....	- 91 -
XI. Anhang .....	- 106 -

# I. Einleitung

## I. 1. Schmerz - Definition

Entwicklungsgeschichtlich gehört der Schmerz zu den frühesten, häufigsten und eindrücklichsten Erfahrungen eines jeden Menschen. Die physiologische Schmerzwahrnehmung stellt im Normalfall eine überlebenswichtige biologische Schutzreaktion auf schädigende Einwirkungen dar, durch die dauerhafter Schaden am Organismus verhindert werden soll [Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.]. Durch diese Signalwirkung wird umgehend die Aufmerksamkeit des Individuums auf die Quelle des Schmerzes gerichtet, und sowohl eine Entscheidung über eine adäquate Reaktion als auch deren Umsetzung angestoßen (Wiech and Tracey 2013).

Historisch existieren viele, teils sehr unterschiedliche Beschreibungen des Phänomens Schmerz. So beschrieb der römische Philosoph und Politiker Marcus Tullius Cicero in seinem Buch „Tusculanae disputationes“ Schmerz sehr abstrakt als „motus asper in corpore, alienus a sensoribus“, als raue Bewegung im Körper, die von den Sinnen abgelehnt wird [M.T.Cicero, Tusculanae disputationes II, 35]. Zweitausend Jahre später zeichnete die Krankenschwester Margo McCaffery ein nahezu gegensätzliches, deutlich subjektiveres Bild der Schmerzwahrnehmung: „Whatever the experiencing person says it is, existing whenever the experiencing persons says it does“ (McCaffery, University of California et al. 1968). „Schmerz ist, was der Patient sagt, und er existiert, wann immer er es sagt“ (McCaffery 1997). Die heutzutage gängige Definition von Schmerz liefert die International Association for the Study of Pain (IASP). Nach dieser handelt es sich bei Schmerz um ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ („unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage“) (Merskey 1994). Diese Definition trägt der Komplexität des Phänomens „Schmerz“ Rechnung, das von der reinen, physiologisch sinnvollen Schutzreaktion über emotional verstärktes Schmerzerleben bis zu organisch nicht begründbaren chronischen Schmerzzuständen reicht (Brooks and Tracey 2007).

Schmerz wird mit unterschiedlichen Qualitäten und als sich mit der Zeit verändernd beschrieben in Abhängigkeit von der Art und der Lokalisation des Schmerzreizes. Die erste Schmerzsensation (first pain) wird für gewöhnlich als zwickend, stechend und lokalisiert benannt und überwiegend über A $\delta$ -Fasern vermittelt (siehe Kapitel I.2.). Der

anhaltende, überwiegend durch C-Fasern vermittelte (siehe Kapitel 1.2.) Schmerz (second pain) wird dagegen als allgegenwärtig, durchdringend und vom Charakter her als pochend, brennend, krampfend beschrieben und mit dem Gefühl von „krank sein“ assoziiert (Price and Dubner 1977). Im Gegensatz zu anderen, eher objektiven sensorischen Eindrücken ist Schmerzwahrnehmung sehr subjektiv und (z.T. genetisch bedingt) interindividuell unterschiedlich (Foulkes and Wood 2008, Lacroix-Fralish and Mogil 2009). Die Intensität der Schmerzreaktion unterstreicht, wie wichtig es für das Überleben und die Aufrechterhaltung der Homöostase ist, Situationen zu vermeiden, die mit einer Schädigung des Organismus einhergehen können (Dubin and Patapoutian 2010). Schmerz ist ein hochkomplexes, vielschichtiges Geschehen. Er hat auf Grund der hohen biologischen Relevanz Priorität vor anderen gleichzeitigen Sinneseindrücken und kann somit ablaufende kognitive Prozesse modulieren (Eccleston and Crombez 1999). Ein und derselbe Schmerzimpuls kann situationsabhängig völlig unterschiedlich beurteilt werden: So kann Schmerz in der Hüfte beim ersten Mal Joggen im Rahmen eines Fitnessprogrammes als sehr unangenehm empfunden werden und zum Abbruch der Tätigkeit führen. Derselbe Schmerzreiz wird aber beispielsweise in einer Flucht- oder Gefahrensituation möglicherweise gar nicht wahrgenommen bzw. nicht zum Stehenbleiben veranlassen. Dieses Phänomen der sog. stress induzierten Analgesie ist bei Tieren und Menschen vielfach beschrieben (Faramarzi, Zendehtel et al. 2016).

Positive und negative Erwartungen können die Wahrnehmung von Schmerz und das resultierende Verhalten maßgeblich beeinflussen (Tracey 2010). Die Überzeugung, in einer Schmerzsituation ein wirksames Medikament zu erhalten, kann die analgetische Wirkung der Substanz steigern und das subjektive Schmerzempfinden signifikant reduzieren (Bingel, Wanigasekera et al. 2011). Das Gegenteil dieser placeboinduzierten Analgesie stellt der Nocebo-Effekt dar: Die Erwartung, dass eine bestimmten Situationen mit negativen Konsequenzen verbunden ist (z.B. die Erwartung, dass ein Arztbesuch grundsätzlich mit Schmerzen verbunden ist), kann für sich alleine zu Beschwerden führen: Konkret konnte nachgewiesen werden, dass für Patienten, die ihrem Behandler unterstellen, ihre Beschwerden nicht ernst zu nehmen oder nicht zu verstehen, hieraus ein Leidensdruck entsteht, der prognoseverschlechternd wirken und die Effektivität einer Behandlung mindern kann. Weiter wurde gezeigt, dass Patienten, die ängstlich sind oder Schmerzen bei einer Behandlung erwarten, auf Grund dieser negativen Erwartungshaltung Schmerzen intensiver erleben als andere Patienten (Horsfall 2016).

Die Schmerzerfahrung wird maßgeblich durch kognitive Beurteilungen geformt (Stone, Walker et al. 2016). Umgekehrt beeinflusst die Schmerzwahrnehmung kognitive Prozesse: Es besteht ein bidirektionales Verhältnis zwischen Schmerz und zugrundeliegender bzw. daraus resultierender Handlungsmotivation (Wiech and Tracey 2013). Auch können emotionale Faktoren die Schmerzwahrnehmung beeinflussen: Goldstein et al. berichteten, dass Berührungen durch einen vertrauten, liebenden Menschen (verglichen mit Berührungen durch eine fremde Person) einen ausgeprägten analgetischen Effekt erzielen können. Als Erklärung für dieses Phänomen wird die einer Liebesbeziehung zu Grunde liegende Empathie zwischen den Partnern diskutiert (Goldstein, Shamay-Tsoory et al. 2016).

Das Schmerzerleben wird durch viele Faktoren beeinflusst. Die diese Phänomene bedingenden neurophysiologischen Prozesse und die daran beteiligten Strukturen sind Gegenstände der aktuellen Forschung. Im Folgenden sollen hier vor allem die physiologische Schmerzreaktion und die beteiligten zentralnervösen Strukturen sowie deren Verschaltung behandelt werden.



## I. 2. Physiologische Schmerzgenerierung und -leitung

Der im 17. Jahrhundert lebende französische Philosoph René Descartes erklärte die Schmerzleitung in seinem Essay „De homine“ (Über den Menschen) mechanisch: Er verglich den Nerv mit einem Seil, welches an einer Glocke befestigt ist. Durch einen Schmerzreiz kommt es in seinem Modell zu einem Zug am Nervenende, wodurch das Signal in das Gehirn gelangt und dort als Schmerz wahrgenommen wird. Hier ließen sich bereits moderne anatomische Kenntnisse erkennen, ebenso wie die Idee einer zentralen Schmerzgenerierung auf Basis äußerer Einflüsse. Für die Schmerzentstehung im Sinne der physiologischen Schutzreaktion auf schädigende Einflüsse wird heute eine Reizung freier Nervenendigungen z.B. in der Haut durch mechanische, chemische oder auch thermische Stimuli angenommen. Die Summe der physiologischen Vorgänge im Nervensystem, die Schmerz induzieren können, nennt man Nozizeption (Dubin and Patapoutian 2010). Nozizeption ist dabei nicht gleichbedeutend mit der Wahrnehmung von Schmerz. Dieser kommt erst durch die zentralnervöse Integration der peripheren Informationen zustande (Willis 2004). Nozizeption ist gewöhnlich die Ursache für Schmerz, aber keinesfalls zwingend erforderlich. Die subjektive Schmerzwahrnehmung steht in keinem linearen Zusammenhang zu dem zu Grunde liegenden Schmerzreiz (Tracey 2010). Das komplexe Zusammenspiel zwischen Nozizeption und resultierender Schmerzwahrnehmung ist maßgeblich von individuellen genetischen, kognitiven und emotionalen Faktoren abhängig sowie von peripherer und zentralnervöser Sensibilisierung (Tracey and Mantyh 2007).

Als Nozizeptoren wird eine heterogene Gruppe von spezialisierten, peripher-nervösen, sensorischen Neuronen bezeichnet, die den Organismus vor möglicherweise schädlichen Stimuli warnen. Die Neurone sind in den dorsalen Spinalganglien gelegen. Die Zellfortsätze reichen bis in die Körperperipherie (Dubin and Patapoutian 2010). Im Vergleich zu anderen sensorischen Zellen übermitteln Nozizeptoren in Ruhe zumeist keine Signale. Erst ein überschwelliger Reiz führt nach dem „alles oder nichts“ Prinzip zur Übertragung von Aktionspotentialen (Woolf and Ma 2007), die auf Neurone in der Lamina I der grauen Substanz im dorsalen Horn des Rückenmarkes übertragen werden (Craig 2000). Die Übertragungsgeschwindigkeit hängt dabei vom Durchmesser des Axons des sensorischen Neurons und von dem Vorhandensein von Myelinscheiden ab: Bei den meisten Nozizeptoren handelt es sich um unmyelinisierte Axone mit geringem Durchmesser, sog. C-Fasern, die Übertragungsgeschwindigkeiten von 0,4 – 1,4 m/s ermöglichen und einen anhaltenden Schmerzreiz signalisieren

(Djouhri and Lawson 2004). Der initiale, schnell einsetzende Schmerz, der meist als bohrend oder stechend bezeichnet wird (Price and Dubner 1977), wird über myelinisierte Axone, sog. A-Faser, mit Geschwindigkeiten von 5 – 30 m/s vermittelt, wobei hier die Untergruppe der A $\delta$ -Fasern überwiegt (Djouhri and Lawson 2004). Nozizeptoren werden hinsichtlich Reizleitungsgeschwindigkeit, Ansprechen und Schwellenwert für thermische, mechanische und/oder chemische Reize unterteilt. Beim Menschen finden sich in der Haut am häufigsten polymodale C-Fasern, die sowohl auf thermische, als auch auf mechanische und chemische Stimuli reagieren (Raja, Meyer et al. 1988, Willis 2004, Dubin and Patapoutian 2010).

Für die Wahrnehmung von Hitzeschmerz liegt der Grenzwert im Mittel bei ~40 – 45°C. A $\delta$ -Fasern vermitteln die erste, stechende Schmerzwahrnehmung bereits als Reaktion auf (für die übrigen Klassen der hitzeabhängigen Nozizeptoren) gerade noch unerschwellige Hitzereize (Treede, Meyer et al. 1995). Darüber hinaus werden überwiegend verschiedene Klassen von C-Fasern aktiviert in Abhängigkeit davon, wie sehr die Intensität des Reizes über dem Schwellenwert liegt (Van Hees and Gybels 1981, Raja, Meyer et al. 1988, Dubin and Patapoutian 2010). Der Grenzwert für die Wahrnehmung von Kälteschmerz scheint deutlich variabler zu sein als der für Hitzeschmerz und wird beim Menschen im Mittel mit 15°C angegeben. In einem Bereich von ~ 20 – 0°C führt ein Absenken der Stimulationstemperatur direkt linear zu einer Zunahme der subjektiven Schmerzempfindung (Davis and Pope 2002). Das Abkühlen der Haut auf 4°C führt zur Aktivierung von A- und C-Fasern. Unter diesen Fasern wurden sowohl nicht-schmerzhaft Kältereize detektierenden Rezeptoren als auch kältesensible Nozizeptoren beschrieben (Bautista, Siemens et al. 2007, Dubin and Patapoutian 2010, Schepers and Ringkamp 2010). Schmerz ist somit nicht die einzige Qualität, welche über die A $\delta$ - und C-Fasern an die Lamina I Neurone des Rückenmarkes übertragen wird (Craig 2002): Über A $\delta$ - Fasern werden mit nicht schmerzhaften Kältereizen und über C-Fasern mit nicht schmerzhaften Wärmereizen Informationen zum Temperaturempfinden weitergeleitet (Craig, Chen et al. 2000). Die Unterschiede in der Nozizeption von Hitze- und Kälteschmerzreizen legen nahe, dass auch auf zentralnervöser Ebene Unterschiede in der Wahrnehmung und Bewertung von Hitze- und Kälteschmerz bestehen könnten (Davis and Pope 2002).

Von den Lamina I Neuronen werden einerseits Signale an sympathische Nervenzellen des thorakolumbalen Rückenmarks übermittelt, die von dort die Pars basalis nuclei ventromedialis thalami erreichen. Zum anderen werden über den jeweils kontralateralen Tractus spinothalamicus lateralis die Informationen vor allem auf

Neurone des in der lateralen Formatio reticularis gelegenen Nucleus parabrachialis projiziert, denen eine Rolle in der homöostatischen Kontrolle zugeschrieben wird. Von dort aus werden Neurone im posterioren Anteil des Nucleus ventromedialis thalami aktiviert, der direkt rostral an den basalen Anteil des Nucleus ventromedialis thalami angrenzt. Beide Anteile haben eine direkte Verbindung zur ipsilateralen posterioren Inselrinde (PIC). Über diese Verbindung erreichen nicht nur Schmerzimpulse, sondern eine Vielzahl homöostatisch relevanter Afferenzen (sympathisch und parasympathisch) aus dem ganzen Körper den insulären Kortex (IC) (Craig 2002, Craig 2003). Diese gesamte Verschaltung wird als Lamina I spinothalamokortikales System (*Abbildung 1*) bezeichnet (Craig 2000, Craig, Chen et al. 2000, Craig 2002). Die Neurone im dorsalen Horn des Rückenmarkes erhalten nicht nur nozizeptive Signale aus der Körperperipherie, sondern sie unterliegen über absteigende Bahnen auch einer Kontrolle durch supraspinale Areale des zentralen Nervensystems. Dieser modulierende Kontrollmechanismus betrifft ausschließlich Schmerzreize. Er wird vor allem über rostrale Anteile des anterioren Gyrus cinguli (ACC), den Hypothalamus, die Amygdala und das periaquäduktale Grau vermittelt (Tracey 2010). Diese projizieren über die rostrale ventromediale Medulla im Hirnstamm auf die spinalen Neurone und beeinflussen unter Einbindung des endogenen Opioid-Systems die Verarbeitung nozizeptiver Reize auf spinaler Ebene (Basbaum and Fields 1984, Willis 1985, Tracey 2010). Die daraus resultierende Antinozizeption ist entscheidend bei Angst, Stress oder im Falle einer Verletzung in Kampf- oder Fluchtsituationen (Gebhart 2004). Die absteigende Modulation ist ferner von großer Bedeutung für das Verständnis von Placebo- und Nocebo-Effekten. Sie stellt die Hauptverbindung für die kognitive Beeinflussung des Schmerzerlebens durch Einwirkung auf die Nozizeption auf spinaler Ebene dar (Tracey, Ploghaus et al. 2002, Valet, Sprenger et al. 2004).

In verschiedenen bildgebenden Studien konnte gezeigt werden, dass beim Erleben von akuten Schmerzen über die Inselrinde hinaus ein ganzes Netzwerk von verschiedenen Hirnarealen aktiviert wird. Hierzu gehören die primären (Brodmann Areale 1, 2, 3) und sekundären (Brodmann Areale 40 und 43) somatosensorischen Kortizes (S1/S2), der anteriore Gyrus cinguli (Brodmann Areal 24 und 32) (ACC), sowie die präfrontalen (Brodmann Areale 9 und 10) (PFC) und insulären (Brodmann Areale 13 und 14) Kortizes (IC) sowie der Thalamus (Brodmann 1909, Ingvar 1999, Peyron, Garcia-Larrea et al. 2000, Apkarian, Bushnell et al. 2005, Krämer, Lundblad et al. 2007). Auf Grund ihrer Schlüsselrolle (Cauda, Torta et al. 2012) sowohl in dem multidimensionalen Phänomen der Schmerzverarbeitung (Brooks and Tracey 2007) als

auch bei der Wahrnehmung homöostatischer Informationen soll im Folgenden vor allem die Inselrinde näher betrachtet werden.

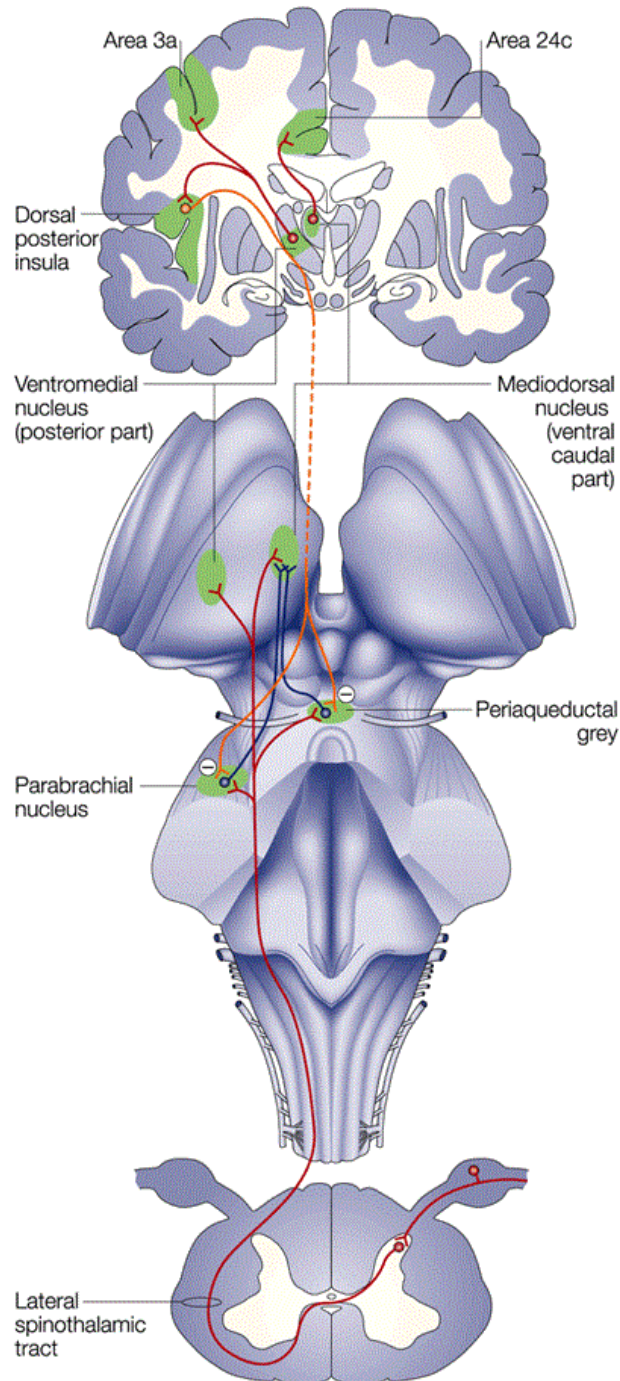
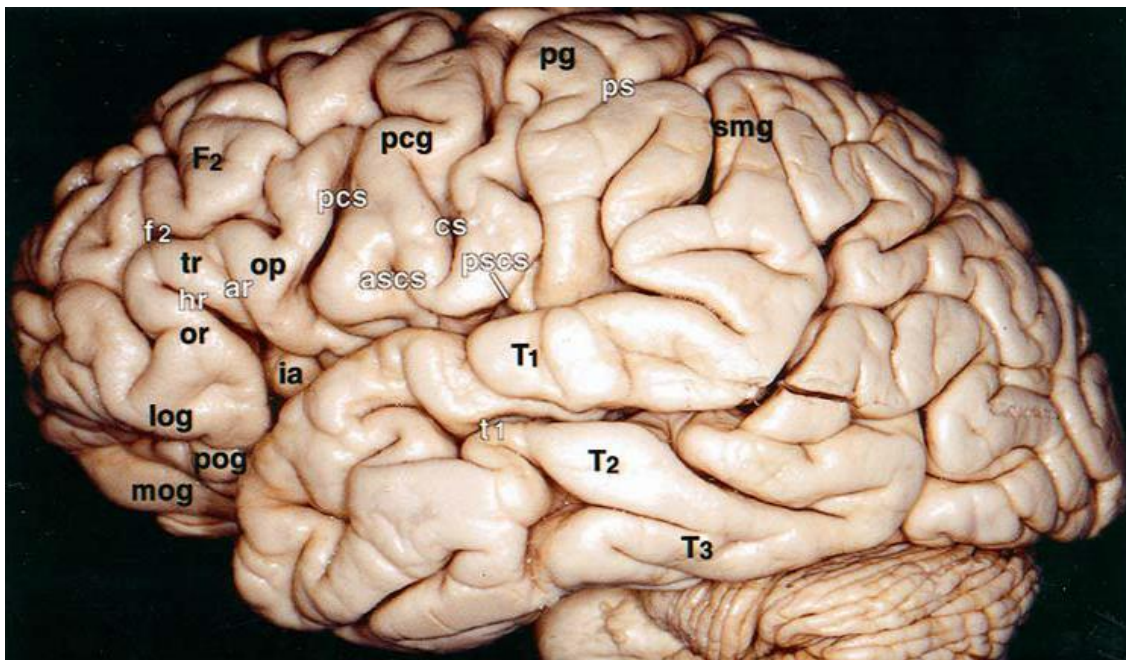


Abbildung 1 Lamina I spinothalamokortikales System

(Quelle: <http://www.nature.com/hnn/journal/v3/n8/images/hnn894-i2.gif> (Stand 12.06.17)  
Craig 2002 - How Do You Feel?)



versalis. Die Pars posterior lobi insularis besteht aus einem anterioren und einem posterioren Gyrus, welche durch den Sulcus insularis postcentralis voneinander getrennt sind (*Abbildung 4*). Die einzelnen anatomischen Strukturen der Inselrinde unterliegen einer großen morphologischen Variabilität sowohl interindividuell als auch zwischen den Hirnhälften ein und desselben Individuums. (Ture, Yasargil et al. 1999). Der Inselrinde werden die Brodmann Areale 13, 14 und 15 (Talairach and Tournoux 1988) und teilweise auch Areal 16 (Shelley and Trimble 2004) zugeordnet.

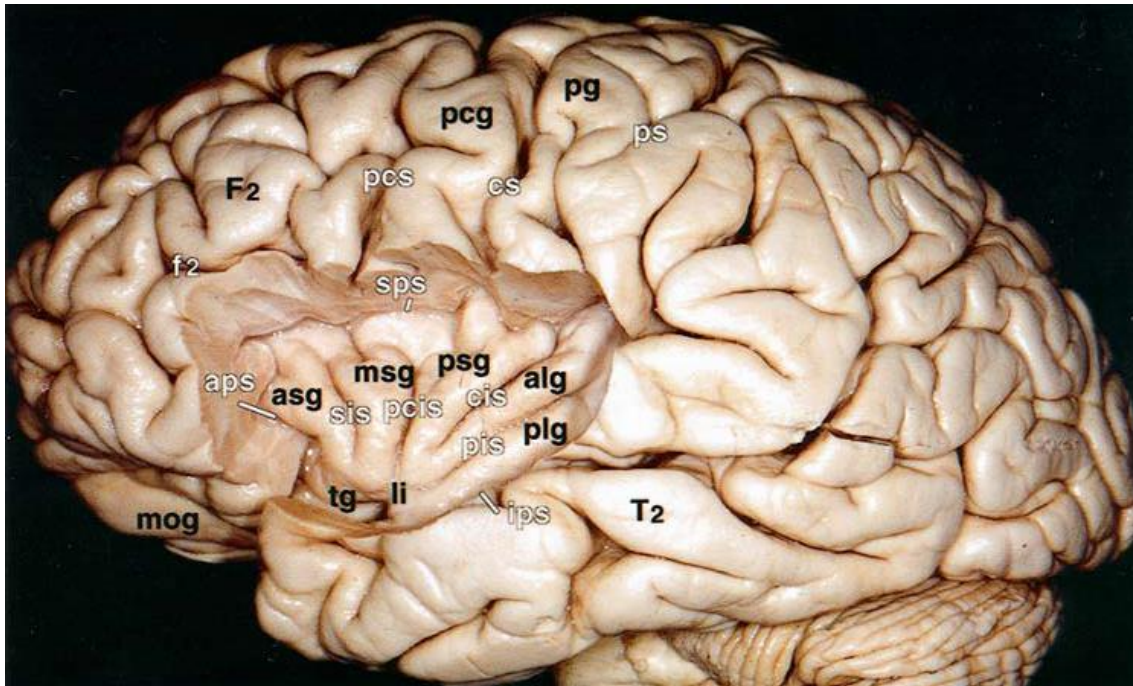


*Abbildung 3    Seitenansicht Großhirn / Sylvische Fissur / Opercula*

(Quelle: *Journal of Neurosurgery*, Volume 90, Issue 4 ([ISSN] 0022-3085). Page 722, Figure 1. Ture, Yasargil et al. 1999 - *Topographic anatomy of the insular region.*)

Abkürzungen: alg = anterior long insular Gyrus; aps = anterior periinsular sulcus; ar = ascending ramus of sylvian fissure; ascs = anterior subcentral sulcus; asg = anterior short insular Gyrus; cis = central insular sulcus; cs = central sulcus of Rolando; F2 = middle frontal Gyrus; f2 = inferior frontal sulcus; hr = horizontal ramus of sylvian fissure; ia = insular apex; ips = inferior periinsular sulcus; li = limen insula; log = lateral orbital Gyrus; mog = medial orbital Gyrus; msg = middle short insular Gyrus; op = pars opercularis of F3; or = pars orbitalis of F3; pcg = precentral Gyrus; pcis = precentral insular sulcus; pcs = precentral sulcus; pg = postcentral Gyrus; pis = postcentral insular sulcus; plg = posterior long insular Gyrus; pog = posterior orbital Gyrus; ps = postcentral sulcus; pscs = posterior subcentral sulcus; psg = posterior short insular Gyrus; sis = short insular sulcus; smg = supramarginal Gyrus; sps = superior periinsular sulcus; tg = transverse insular Gyrus; tr = pars triangularis of F3; T1 = superior temporal Gyrus; T2 = middle temporal Gyrus; T3 = inferior temporal Gyrus; t1 = superior temporal sulcus.





*Abbildung 4 Freier Blick auf die Inselrinde nach Entfernen der Opercula*

*(Quelle: Journal of Neurosurgery, Volume 90, Issue 4 ([ISSN] 0022-3085). Page 722, Figure 1. Ture, Yasargil et al. 1999 - Topographic anatomy of the insular region.)*

*Abkürzungen siehe Abbildung 3*

Zytoarchitektonisch kann die Inselrinde in drei Regionen unterteilt werden: Das ventral-anteriore Drittel der Insel besteht überwiegend aus einer agranulären Zellpopulation (Mesulam and Mufson 1982a, Mesulam and Mufson 1982b), während der dorso-posteriore Anteil eine granuläre Struktur aufweist (Augustine 1985, Augustine 1996). Zwischen den beiden Bereichen liegt eine dritte, dysgranuläre Zone, welche histologisch wie funktionell einen Übergang zwischen den anderen zwei Arealen darstellt (Ture, Yasargil et al. 1999, Bonthius, Solodkin et al. 2005). In Lamina V der dysgranulären und vor allem in der agranulären, anterioren Inselrinde (AIC) finden sich gruppiert angeordnet Neurone, die sog. „von Economo Neurone“. Hierbei handelt es sich um große, spindelförmige Nervenzellen, die sonst nur noch im anterioren Gyrus cinguli nachgewiesen wurden (Nimchinsky, Gilissen et al. 1999, Allman, Watson et al. 2005). Ihnen wird eine Funktion bei der Bewertung emotionaler Situationen und Initiierung eines reaktiven Verhaltens zugeschrieben (Craig 2009).

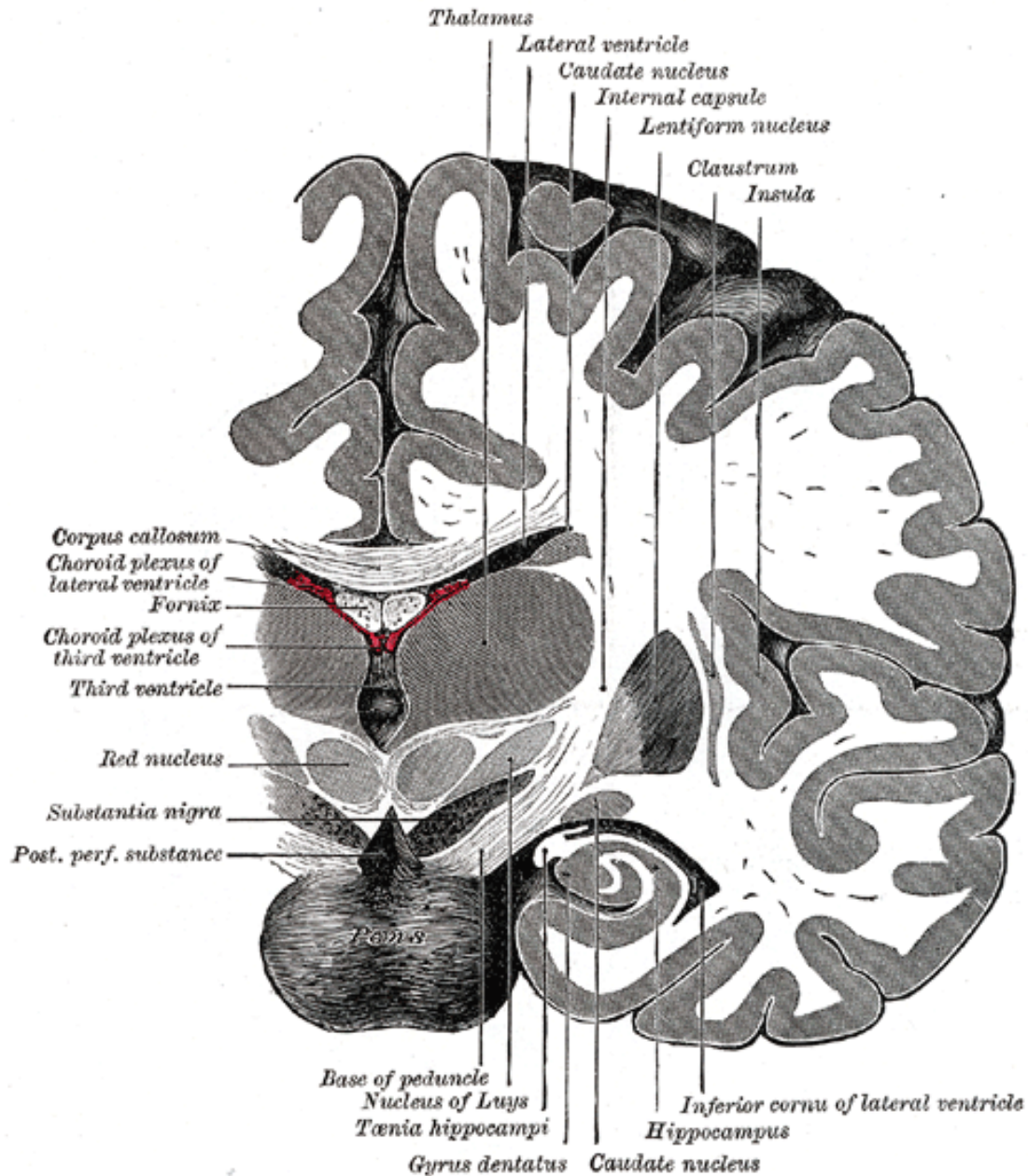


Abbildung 5 Schematischer Koronarschnitt durch die rechte Großhirnhemisphäre

(<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/20/Gray717.png>  
Internetquelle. Stand: 12.06.2017)

Gemeinfreie



## b) Funktionen der Inselrinde

Der Insel wird eine Vielzahl an Funktionen zugeschrieben. Als integraler Bestandteil des insulo-orbito-temporopolen Komplexes übernimmt sie eine Schlüsselrolle als multifunktionale Region des paralimbischen Systems. Die Insel moduliert zahlreiche Prozesse, die das Verhalten auf Basis innerer und äußerer Einflüsse steuern (Shelley and Trimble 2004). Neuere Studien deuten daraufhin, dass die Inselrinde nicht nur histomorphologisch, sondern auch funktionell in einen anterioren und einen posterioren Anteil untergliedert werden kann (Cauda, D'Agata et al. 2011), die unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Die posteriore Inselrinde (PIC) scheint vermehrt mit prämotorischen, sensomotorischen und sekundär motorischen Kortexanteilen sowie dem mittleren bis posterioren Gyrus cinguli verknüpft zu sein, was auf Aufgaben in der sensomotorischen Integration von Informationen hindeutet (Cauda, Costa et al. 2012). Aktivität in der bilateralen posterioren Inselrinde (PIC) wird beispielsweise bei der Verarbeitung vestibulärer Reize beobachtet (Mazzola, Lopez et al. 2014).

Die anteriore Inselrinde (AIC) weist mit funktionellen Verbindungen zu mittleren und inferioren Anteilen des Temporallappens und vor allem zum anterioren Gyrus cinguli (ACC) Verknüpfungen zu Hirnregionen auf, die eine Rolle bei der Steuerung von Aufmerksamkeit und emotionaler Bewertung von Situationen spielen (Cauda, Costa et al. 2012). Es wird angenommen, dass die linke und rechte AIC mitunter verschiedene, zum Teil gegensätzliche Funktionen erfüllen: Aktivierungen der linken AIC scheinen dabei überwiegend von positiven Emotionen und dem Gefühl von Zugehörigkeit ausgelöst zu werden (Craig 2009): (Überwiegend) linksseitige Aktivierungen der AIC wurden berichtet beispielsweise bei Müttern, die Bilder ihrer eigenen Kinder betrachteten (Leibenluft, Gobbini et al. 2004), bei Personen, die ein Lächeln wahrnahmen oder selbst lächelten (Jabbi, Swart et al. 2007), die angenehme Musik (Koelsch, Fritz et al. 2006) oder glückliche Stimmen hörten (Johnstone, van Reekum et al. 2006). Eine PET-Studie erbrachte bei nicht schmerzhafter Dehnung des Magens und dem resultierenden, subjektiven Völlegefühl Aktivierungen der bilateralen posterioren und der linksseitigen mittleren und anterioren Inselrinde sowie des anterioren Gyrus cinguli (ACC) (Stephan, Pardo et al. 2003).

Die rechte AIC scheint dagegen eher durch das bewusste Richten der Aufmerksamkeit auf bestimmte Reize aktiviert zu werden: Critchley, Wiens et al. wiesen in einer fMRT Studie nach, dass die rechte AIC eine Bedeutung in der bewußten Selbstwahrnehmung des eigenen Herzschlags hat (Critchley, Wiens et al. 2004). Bei nicht schmerzhafter Dehnung des Ösophagus wurde eine bilaterale Aktivierung der AIC

(rechts > links) beschrieben. Dasselbe Muster fand sich beim Sehen angsterfüllter Gesichter (Phillips, Gregory et al. 2003). Stimulation des rechten insulären Kortex führte in Studien zu sympathischen, Stimulation des linken IC zu parasympathischen kardiovaskulären Effekten (Oppenheimer, Gelb et al. 1992). Es wurden aber auch bilaterale Aktivierungen in der AIC beobachtet z.B. bei der Empfindung von Luftnot (Evans, Banzett et al. 2002) und Durst (Denton, Shade et al. 1999).

Für all diese Studien wurden Koaktivierungen zwischen Inselrinde und anteriorem Gyrus cinguli beschrieben. Dies stützt die Annahme, dass diese Areale als eine sich gegenseitig ergänzende limbische Region dienen, die in ähnlicher Weise zusammenarbeiten wie beispielsweise die verschiedenen Anteile der somatosensorischen oder motorischen Kortex (Craig 2002). Es gibt allerdings auch Studien, bei denen eine derartige Koaktivierung nicht beobachtet werden konnte (Platel, Price et al. 1997, Livesey, Wall et al. 2007, Preuschoff, Quartz et al. 2008).

Zusammengefasst spielt die Inselrinde in der Wahrnehmung von und in Reaktion auf Reize, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase relevant sind, eine wichtige Rolle. Seeley et. al. definierten hierzu den Begriff der „salience detection“ (Seeley, Menon et al. 2007): Das Nervensystem erhält kontinuierlich eine Vielzahl von internen und extrakorporalen Stimuli. Aus diesen die homöostatisch relevanten Informationen zu identifizieren ist Aufgabe des „salience network“, das hauptsächlich aus dem dorsalen ACC und dem orbitoinsulären Kortex besteht (Seeley, Menon et al. 2007). Gerichtete Aufmerksamkeit und Reaktionen auf identifizierte, saliente Informationen werden über das „executive-control network“ (Seeley, Menon et al. 2007, Toro, Fox et al. 2008) oder auch „central-executive network“ (Sridharan, Levitin et al. 2008, Menon and Uddin 2010) vermittelt, das vor allem um den dorsolateralen präfrontalen Kortex (PFC) und den posterioren Parietalkortex herum gruppiert ist (Seeley, Menon et al. 2007, Menon and Uddin 2010). Vor allem der rechten AIC scheint eine Schlüsselrolle als Verbindungsstelle zwischen diesen und anderen Netzwerken zuzukommen. Dabei scheint sie funktionell überwiegend mit dem ACC und dem dorsolateralen PFC verbunden zu sein (Sridharan, Levitin et al. 2008, Menon and Uddin 2010).

Schmerzreize sind hoch salient, da sie eine mögliche Bedrohung für die Homöostase signalisieren, und führen daher zur Aktivierung des „salience network“ (Peyron, Laurent et al. 2000). Auch Empathie für das Schmerzerleben einer anderen Person führt zu Aktivierungen in AIC und ACC (Singer, Seymour et al. 2004). Aktivität in AIC, ACC, PFC und S2 wird typischerweise bei der Wahrnehmung von Schmerz beobachtet (Apkarian, Bushnell et al. 2005). In verschiedenen Schmerzstudien wurden zum Teil

lateralisierte Aktivierungen der Inselrinde beschrieben: Brooks et al. berichteten, dass schmerzhafte Hitzereize der linken und/oder rechten Hand zu Aktivierungen der jeweils kontralateralen PIC, der bilateralen mittleren insulären Regionen und v.a. bei starker Beachtung der Schmerzreize der bilateralen AIC (rechts > links) führten (Brooks, Nurmikko et al. 2002). Eine andere Studie beschrieb, dass einseitig applizierte Hitzeschmerzreize am rechten Unterarm in Abhängigkeit von der Intensität zur Aktivierung der posterioren Inselrinde führten, während die Bewertung des Schmerzreizes Aktivierungen der bilateralen AIC (rechts > links) bewirkte (Kong, White et al. 2006). Die kognitive Neubewertung von Schmerzreizen scheint ebenfalls mit einer nach rechts lateralisierten Aktivität im lateralen PFC einherzugehen (Kalisch, Wiech et al. 2006, Tracey 2010). Symonds et. al. wiesen in einer Studie mit beidseitig applizierten, elektrischen Schmerzreizen bilaterale Aktivierungen im AIC und nach rechts lateralisierte Aktivierungen in ACC und PFC nach (Symonds, Gordon et al. 2006).

Zusammengefasst bestehen bei der Wahrnehmung und Bewertung von Schmerzreizen Hinweise auf eine nach rechts lateralisierte Aktivität in AIC, PFC und ACC unabhängig vom Ort des Schmerzreizes. In vielen Studien wurden schmerzhafte thermische Reize nur auf einer Körperhälfte appliziert (Kong, White et al. 2006, Peltz, Seifert et al. 2011) oder andere (z.B. elektrische) Schmerzreize genutzt (Symonds, Gordon et al. 2006). Im Folgenden soll daher gezielt untersucht werden, ob sich bei thermischen Schmerzreizen unabhängig von der stimulierten Körperhälfte nach rechts lateralisierte Aktivierungen in den typischerweise bei Schmerzwahrnehmung aktivierten Hirnarealen (AIC, ACC, PFC, S2) (Apkarian, Bushnell et al. 2005) nachweisen lassen, und ob hierbei Unterschiede in der Wahrnehmung und Bewertung zwischen Hitze- und Kälteschmerzreizen bestehen.

## II. Fragestellung

Viele neurokognitive Prozesse laufen in einem Zusammenspiel verschiedener strukturell und/oder funktionell verknüpfter Hirnareale ab. Innerhalb solcher Netzwerke können Lateralisierungen bestehen: D.h. diese Prozesse spielen sich überwiegend in einer Hemisphäre des Gehirns ab. So findet sich beispielsweise bei über 90% aller gesunden Rechtshänder eine sprachdominante linke Großhirnhemisphäre (Ojemann 1991, Knecht, Deppe et al. 2000). Aktivität überwiegend in nur einer Hemisphäre scheint v.a. für Prozesse, die den Organismus als Ganzes betreffen und nicht spezifisch für die Steuerung einer Körperhälfte verantwortlich sind, aus energetischen Gründen effizient und sinnvoll (Craig 2005, Craig 2009).

Das Gehirn erhält kontinuierlich eine Vielzahl von internen und extrakorporalen Stimuli. Die Aufgabe, hieraus die Informationen zu identifizieren, die homöostatisch am relevantesten sind, wird durch das sog. „salience detection network“, gruppiert um ACC und AIC, erfüllt. Reaktionen auf identifizierte saliente Reize werden über das sog. „executive-control network“ initiiert (Seeley, Menon et al. 2007). Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass der rechten AIC hierbei eine Schlüsselrolle bei der Wahrnehmung salienter Reize und der Verbindung zwischen verschiedenen kortikalen Netzwerken zukommt (Sridharan, Levitin et al. 2008, Cauda, Costa et al. 2012). Ferner deuten zahlreiche Studien darauf hin, dass der linken und rechten Inselrinde unterschiedliche Aufgaben zukommen [Übersicht siehe (Craig 2009)].

In der aktuellen Arbeit wurden folgende Fragen behandelt:

1. Schmerzreize sind saliente Informationen, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase eine wichtige Rolle spielen. Schmerzwahrnehmung erfolgt zentralnervös durch Aktivierungen vor allem in ACC, AIC, PFC und S2 (Apkarian, Bushnell et al. 2005). Für den Aspekt der subjektiven Bewertung von Schmerz scheint eine gewisse Lateralisierung in die rechte Hemisphäre zu bestehen (Symonds, Gordon et al. 2006). Es soll in dieser Arbeit gezielt untersucht werden, ob bei der zentralnervösen Verarbeitung schmerzhafter, thermischer Reize eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre besteht, unabhängig von der Seite der thermischen Reizung.

2. Spezialisierte periphere, sensorische Neurone warnen vor potentiell schädigenden chemischen, mechanischen und thermischen Reizen. Bei überschwelligen Reizen werden diese Nozizeptoren aktiviert und senden elektrische Signale, die über spinale Bahnen das Gehirn erreichen. Es existiert für thermische Reize eine Vielzahl verschiedener Nozizeptoren: Überschwellige Hitze- und Kältereize werden von unterschiedlichen Rezeptoren detektiert (Dubin and Patapoutian 2010). Studien mit einseitig applizierten Hitze- und Kälteschmerzreizen wiesen unterschiedliche Aktivierungsmuster für Hitze- und Kälteschmerz auf (Peltz, Seifert et al. 2011). Es soll daher untersucht werden, ob zentralnervös verschiedene Aktivierungsmuster für die Wahrnehmung von Hitze- und Kälteschmerz bestehen und sich hierbei Unterschiede in Abhängigkeit von der Seite der Reizung darstellen lassen.

# III. Methoden

Das Studienprotokoll bestand aus zwei Teilen: Einer psychophysischen Vortestung und einer fMRT-Untersuchung.

Die Vortestung verfolgte mehrere Ziele:

- Die Identifikation und den Ausschluss von Probanden mit Hinweisen auf eine fehlerhafte Funktion der A $\delta$ - und C-Fasern gemessen anhand der Temperaturdetektionsschwellen.
- Das Erheben der individuellen Hitze- und Kälteschmerzschwellen.
- Das Ermitteln von schmerzhaften Stimulationstemperaturen, die von den Probanden für die Dauer der nachfolgenden fMRI-Testung toleriert werden konnten.

Im Scanner wurde die funktionelle MRT-Bildgebung genutzt, um zu testen, ob links- und rechtsseitig applizierte Hitze- und Kälteschmerzreize zu unterschiedlichen und speziell zu rechtshirrig lateralisierten, zentralnervösen Aktivierungen führen.

## III. 1. Probanden

In diese Studie wurden gesunde, rechtshändige Probanden, die 30 Jahre oder älter waren, eingeschlossen. Gesundheit wurde definiert als das Fehlen von neurologischen Erkrankungen in der Eigenanamnese und ein unauffälliger neurologischer Untersuchungsbefund sowie ein guter Allgemeinzustand. Die Rechtshändigkeit wurde vorab mittels eines Händigkeits-Score (Benton, Levin et al. 1973) überprüft. Linkshänder oder als Kind zum Rechtshänder umerzogene Personen wurden nicht als Teilnehmer rekrutiert.

Ferner wurden folgende Kriterien festgelegt, die eine Testperson von der Teilnahme an der Studie ausschlossen:

- Das Vorliegen einer körperlichen Erkrankung, die den Ablauf der Testung oder deren Ergebnisse beeinflussen könnte, oder durch die ein Proband während des Untersuchungsablaufes Schaden nehmen könnte.
- Das Vorhandensein von Nicht-MRT-gängigen Implantaten (z.B. Event-Recorder, Kardioverter-Defibrillatoren, Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate,...) oder jedweden anderen inkorporierten Metallgegenständen (z.B. Splitter, Projektile, Tätowierungen mit eisenpartikelhaltiger Farbe...).
- Das Vorliegen akuter psychiatrischer Krankheitssymptome (Suizidalität, Aggressivität, krankheitsbedingte Eigen- und/oder Fremdgefährdung,...) sowie (anamnestisch beschriebener) Klaustrophobie.
- Beschränkte oder aufgehobene Geschäftsfähigkeit und/oder Unfähigkeit in das Studienprotokoll einzuwilligen bzw. diesem zu folgen.
- Bei Frauen eine bestehende Schwangerschaft (unabhängig von der SSW) oder Stillzeit.

Insgesamt 30 Personen wurden nach oben genannten Kriterien untersucht. Die Probanden wurden überwiegend aus dem Klinikpersonal der Universitätsklinik Gießen rekrutiert. Von den 30 Probanden konnten 20 als Teilnehmer (14 Frauen (70%), 6 Männer (30%); Durchschnittsalter  $45,1 \pm 11,6$  [SD] Jahre) in die Studie eingeschlossen werden. Die übrigen zehn Personen konnte nicht in die Studie mit aufgenommen werden (Ursachen: Im Vorfeld nicht bekannte Klaustrophobie, Hinweise auf Fehlfunktion der A $\delta$ - und C-Fasern in der psychophysischen Testung, Bekanntwerden einer Umerziehung vom Links- zum Rechtshänder im Kindesalter, strukturelle Auffälligkeiten in der Bildgebung, Fehler bei der Datenerhebung).

Die Studienteilnehmer wurden nur über den Ablauf der Untersuchungen informiert. Die spezifische Fragestellung der Studie wurde nicht offenbart. Die Aufklärung erfolgte entsprechend der zum Zeitpunkt der Studie aktuell gültigen Version der Deklaration von Helsinki (WorldMedicalAssociation 2013). Die Einverständniserklärung zur Teilnahme wurde vorab schriftlich festgehalten. Ein Ausscheiden aus der Studie war jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen bewilligt (Aktenzeichen 253/11).

### III. 2. Psychophysische Testung

Vor der fMRI-Untersuchung erfolgte bei jedem Teilnehmer eine psychophysische Testung zur Quantifizierung der individuellen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für thermische Reize. Um dem Auftreten von Sensibilisierungsphänomenen vorzubeugen erfolgten diese Vortestung und die Untersuchung im MRT jeweils an verschiedenen Tagen.

#### Thermische Testung

Die thermische Testung erfolgte mit dem computergestützten Thermotester „Thermal Sensory Analyzer“ (TSA2001-II, Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel) (Abbildung 6). Eine mit dem TSA II verbundene Thermode wurde auf die Haut des Fußrückens der Probanden angelegt und mit einem Klebeband fixiert (Abbildung 7). Die Thermode hatte eine Kontaktfläche von 9,0 cm<sup>2</sup> und enthielt ein Peltier-Element und eine Kühlwasserversorgung. Um eine dauerhafte Hautschädigung zu vermeiden, waren die generierbaren Temperaturen auf einen Bereich zwischen 0°C und 50°C begrenzt. Vorübergehende Hautirritationen waren bei diesen Temperaturen und der Dauer der Applikation möglich. Es wurde hinereinander (Kälte-, Wärmedetektionsschwelle, Kälteschmerz-, Hitzeschmerzschwelle) erst an einem, dann am anderen Fuß getestet. Die initiale Seitenwahl erfolgte randomisiert. Zur Bestimmung der Wärmedetektions- (WDT) und Kälte-detektionsschwellen (CDT) sowie der Hitzeschmerz- (HPT) und Kälteschmerzschwelle (CPT) wurde die „method of limits“ gewählt: „Bei diesem Verfahren werden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen als erster festgelegter Reiz im Rahmen ansteigender Reizstärken erfasst. [...] die eigentliche Schwelle (wird) überschätzt, da die getestete Schwelle ein Reaktionszeitartefakt beinhaltet. Die untersuchte Person muss nach Erreichen der Schwelle noch eine Rückmeldung geben, während die Reizstärke in der Reaktionszeit noch weiter ansteigt“ (Mucke, Cuhls et al. 2014).



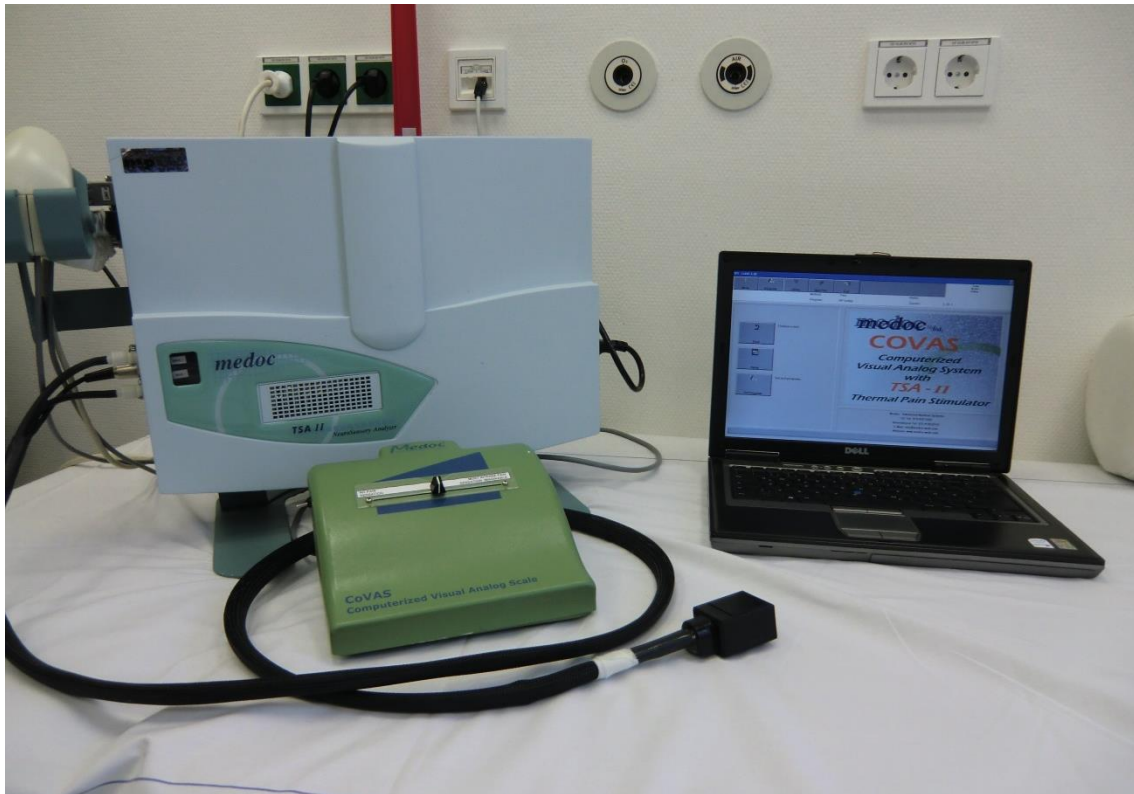


Abbildung 6 TSA 2001-II Neuro Sensory Analyzer (Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel)

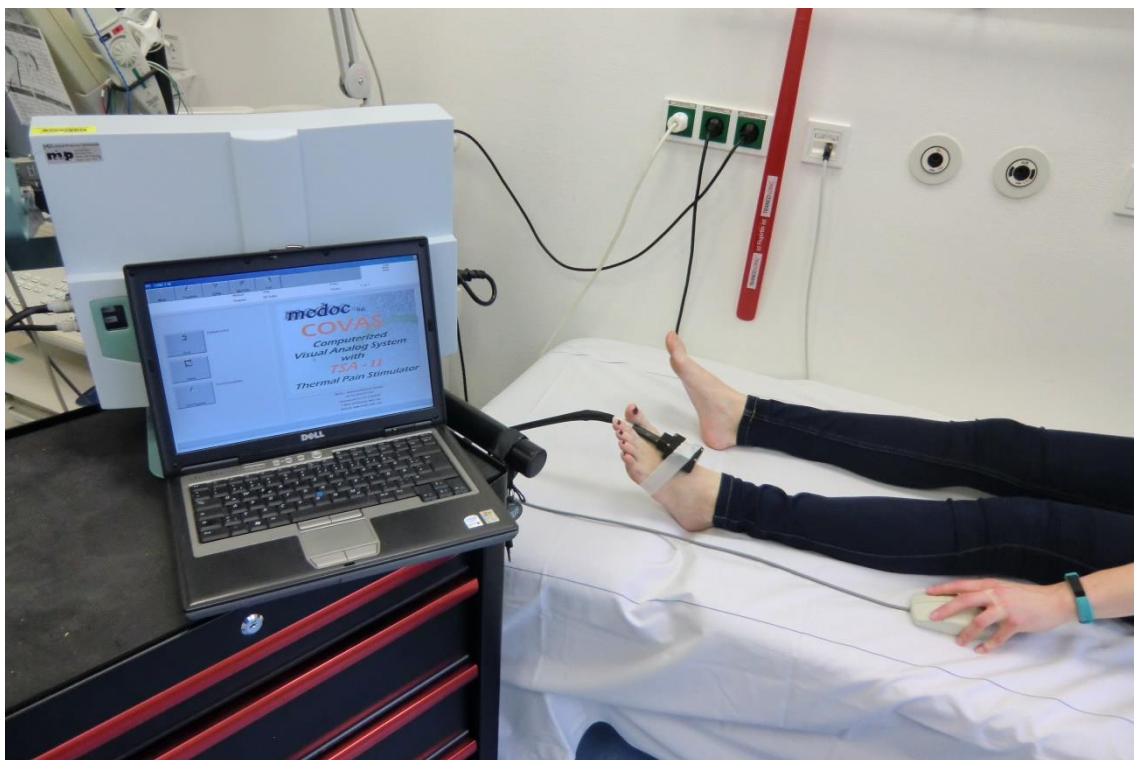


Abbildung 7 Auf dem Fußrücken fixierte Thermode

Zur Ermittlung der CDT wurde ausgehend von einer Basistemperatur von 32°C (baseline) die Temperatur der Thermodenkontaktfläche kontinuierlich reduziert. Die Temperatur änderte sich mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s. Durch Drücken eines mit einer Computereinheit verbundenen Stoppschalters durch den Probanden konnte die Schwellenwertbestimmung vorgenommen werden. Die Probanden wurden gebeten den Stoppschalter umgehend zu drücken, sobald sie eine Temperaturänderung unter der Thermodenkontaktfläche verspürten. Nach Drücken des Stoppschalters kehrte die Temperatur mit der Geschwindigkeit von 1°C/s (return rate) auf die Basistemperatur zurück. Der Schwellenwert wurde als arithmetischer Mittelwert aus vier aufeinanderfolgend gemessenen Einzelwerten bestimmt. Den Probanden wurde der Beginn der Untersuchung, nicht aber der Zeitpunkt der jeweiligen Einzelmessungen genannt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den zeitlichen Verlauf der Untersuchung zu minimieren. Nach der Bestimmung der CDT wurde für die WDT ausgehend von einer Basistemperatur von 32°C (baseline) die Temperatur der Thermodenkontaktfläche kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s erhöht. Die Probanden wurden wieder gebeten den Stoppschalter umgehend zu betätigen, sobald sie eine Temperaturänderung unter der Thermodenkontaktfläche verspürten. Die return rate lag bei 1°C/s. Der Untersuchungsablauf entsprach dem der Bestimmung der CDT.

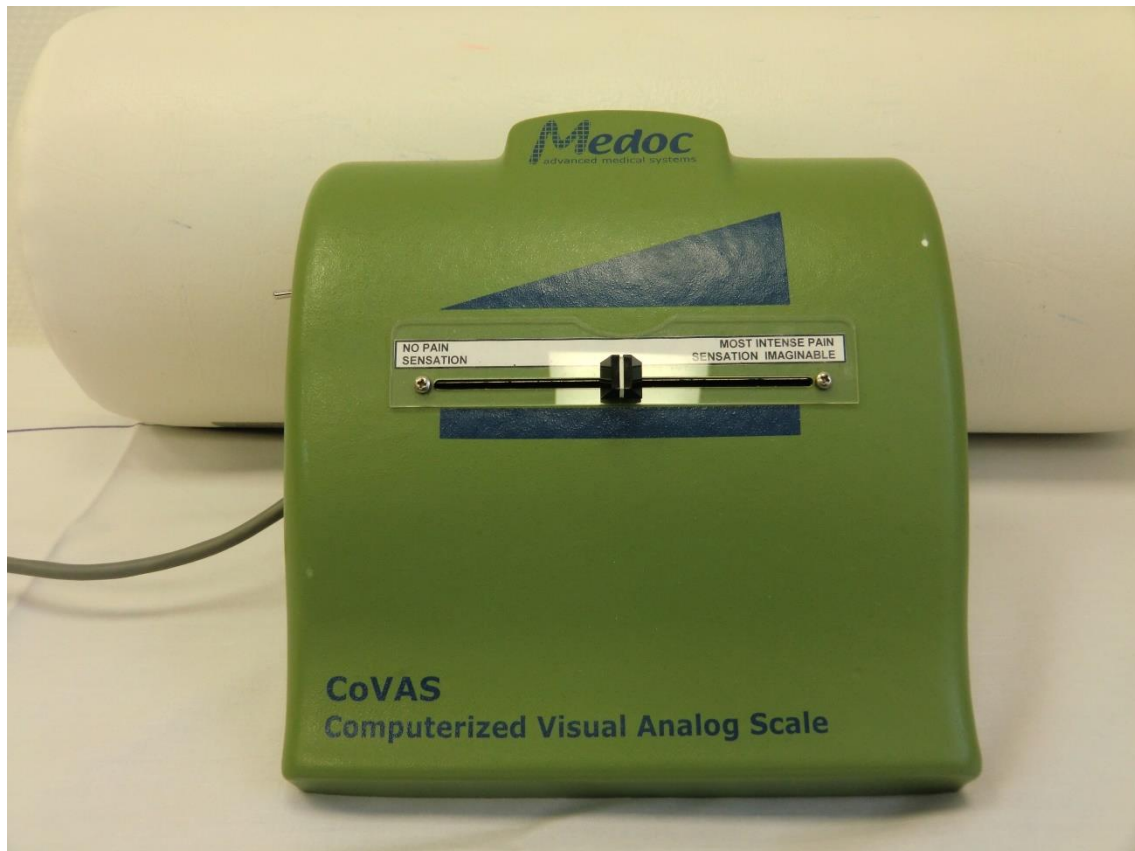
Hiernach erfolgte die Bestimmung der Schmerzschwellen für Kälte- und Hitzeschmerz. Zur Ermittlung der CPT wurde ausgehend von der Basistemperatur von 32°C die Temperatur der Thermodenkontaktfläche kontinuierlich um 1,5°C/s reduziert. Durch Drücken des mit der Computereinheit verbundenen Stoppschalters durch den Probanden konnte die Schmerzschwellenwertbestimmung vorgenommen werden. Die Probanden wurden diesmal gebeten, den Stoppschalter zu betätigen, sobald die Temperatursensation unter der Thermodenkontaktfläche unangenehm wurde. Die return rate lag bei 10°C/s. Der Schmerzschwellenwert wurde als arithmetischer Mittelwert aus drei aufeinanderfolgend gemessenen Einzelwerten bestimmt. Den Probanden wurde der Beginn der Untersuchung, nicht aber der Zeitpunkt der jeweiligen Einzelmessungen genannt, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den zeitlichen Verlauf der Untersuchung und ein eventuell resultierendes Schmerzvermeidungsverhalten zu minimieren. Im Anschluss wurde für die HPT ausgehend von einer Basistemperatur von 32°C mit kontinuierlich ansteigenden Temperaturen (1,5°C/s) der Thermodenkontaktfläche nach dem gleichen Prinzip verfahren und der Schmerzschwellenwert als arithmetischer Mittelwert aus drei aufeinanderfolgend gemessenen Einzelwerten bestimmt.

Mit der thermischen Testung kann die Funktionalität der dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern und der unmyelinisierten C-Fasern erfasst werden (Mucke, Cuhls et al. 2014). Da für die Studie von gesunden Probanden ohne neurologische Defizite ausgegangen wurde, wurden Testpersonen mit auffälligen Werten für WDT und CDT aus der Studie ausgeschlossen. Als Referenz dienten die entsprechenden Werte der QST-Protokolle des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) (Rolke, Baron et al. 2006).

Zur Übung des Prozedere im MRT wurde nun bei allen in das weitere Studienprotokoll aufgenommenen Probanden jeweils drei Minuten andauernde Hitze- und Kälteschmerzreize auf die Haut aufgebracht. Die zur Ermittlung der Schmerzschwellen genutzte „method of limits“ überschätzt auf Grund des Reaktionszeitartefaktes die eigentlichen Schwellenwerte (s.o.). Daher wurden anfänglich mit CPT +1°C und HPT -1°C zum Schutz der Probanden modifizierte Stimulationstemperaturen gewählt. Die Probanden wurden gebeten, die Intensität des Schmerzreizes über drei Minuten mittels einer computerisierten, visuellen Analogskala (VAS) (Computerized Visual Analog Scale, Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel) (Abbildung 8) von 0 (= kein Schmerz = Schieber ganz links) bis 100 (= maximaler Schmerz = Schieber ganz rechts) kontinuierlich zu bewerten. Bewertete ein Proband die Intensität dauerhaft mit „0“ (= kein Schmerz), so wurde von einem unzureichenden Schmerzreiz ausgegangen und der Test mit um +1°C erhöhter (Hitzeschmerz) bzw um -1°C erniedrigter (Kälteschmerz) Temperatur neu gestartet. Bewertete ein Proband die Intensität zu irgendeinem Zeitpunkt mit „100“ (= maximaler Schmerz), so wurde von einem nicht tolerierbaren Schmerzreiz ausgegangen und der Test mit um -1°C erniedrigter (Hitzeschmerz) bzw um +1°C erhöhter (Kälteschmerz) Temperatur neu gestartet. Angestrebt wurden Schmerztemperaturen, die ein mittleres VAS-Rating von etwa 50 (= mittige Position des Schiebreglers) generierten. Die VAS-Werte wurden für den Probanden nicht sichtbar sowohl computerisiert, als auch (zur Sicherheit für den Fall einer Fehlfunktion der automatisierten Erfassung) manuell aufgezeichnet. Wegen der höheren Genauigkeit wurde die computerisierte Erfassung bevorzugt. Der durchschnittliche VAS-Wert wurde als arithmetisches Mittel aus den VAS-Werten für Minute 1, 2 und 3 ermittelt. Auf diese Weise wurde für Hitze und Kälte und für beide Seiten in zufälliger Reihenfolge verfahren. Die errechneten Temperaturwerte ergaben die Stimulationstemperaturen für die spätere Untersuchung im cMRT-Scanner.

Zu Beginn der Studie wurde deutlich, dass vereinzelt im MRT nochmals geringgradige Anpassungen der Stimulationstemperaturen erforderlich waren, die den veränderten

Testbedingungen (z.B. Bei Vortestung unklimatisierter, bei fMRT vollklimatisierter Raum,...) geschuldet waren. Es wurden daher bei den Probanden direkt vor der fMRT-Untersuchung die vorab ermittelten Stimulationstemperaturen nochmals hinsichtlich einer ausreichenden schmerzhaften und gleichzeitig tolerierbaren Intensität überprüft.



*Abbildung 8 Computerisierte Visuelle Analog Skala (Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel)*

### III. 3. FMRT Untersuchung

#### a) Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, fMRI) stellt eine leistungsfähige Methode zur nichtinvasiven Untersuchung neuronaler Hirnaktivität dar. Zu diesem Zweck kann der sog. „blood oxygenation level-dependent“ (BOLD) – Effekt genutzt werden (Zeller, Müller et al. 2013). Die Beschreibung des BOLD-Effektes geht auf eine Arbeit des US-amerikanischen Chemikers und zweifachen Nobelpreisträgers Linus Pauling aus den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts zurück. Er beschrieb darin die unterschiedlichen Strukturen des Hämoglobins in Abhängigkeit vom Grad der Oxygenierung (Pauling 1935). Nach der Erfindung der Magnetresonanztomographie in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts (Lauterbur 1973) wurde entdeckt, dass sich desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch, oxygeniertes Hämoglobin dagegen diamagnetisch verhält (Zborowski, Ostera et al. 2003), und dass das Hämoglobin in Blutproben in Abhängigkeit vom Oxygenierungszustand unterschiedliche MRT-Signale aufweist (Thulborn, Waterton et al. 1982). Der Effekt, dass sich Hämoglobin in Abhängigkeit vom Grad der Oxygenierung (blood oxygenation level dependency) und damit seiner Magnetisierbarkeit (Suszeptibilität) als natürliches MRT-Kontrastmittel erweist, wurde später an Versuchstieren demonstriert und der Begriff des BOLD-Kontrasts geprägt (Ogawa, Lee et al. 1990). Seine hauptsächliche Anwendung findet der BOLD-Effekt in der funktionellen MRT-Bildgebung zur indirekten Darstellung von Hirnaktivität. Hierzu wird der Effekt der neurovaskulären Kopplung genutzt: Gesteigerte Aktivität in einem bestimmten Hirnareal führt über einen noch nicht vollständig bekannten Mechanismus nach einigen Sekunden zu einer reflektorischen Erweiterung lokaler Arterien und somit einer Zunahme des Blutflusses um 10-40%. Dies stellt eine Überkompensation dar. Daraus resultiert - trotz erhöhter Stoffwechselleistung in dem aktiven Hirnareal - regional eine Zunahme der Menge an oxygeniertem Blut im Vergleich zur Ruhesituation (Villringer and Dirnagl 1995, Rosengarten and Kaps 2007, Hermey, Mahlke et al. 2010). Zusammengefasst kann mittels des BOLD-Kontrasts indirekt Aktivität in bestimmten Hirnarealen (regions of interest, ROI) unter festgelegten Testbedingungen nachgewiesen werden.

Zur Signalerfassung stehen im MRT verschiedene Sequenzen zur Verfügung, die hinsichtlich Qualität und Geschwindigkeit unterschiedliche Aufnahmen ermöglichen. Für auf dem BOLD-Kontrast basierende fMRI-Studien wird die T2\*-gewichtete, echoplanare Technik zur Bilderzeugung (echoplanar Imaging, EPI) am häufigsten genutzt (Boujraf, Summers et al. 2009, Zeller, Müller et al. 2013). EPI-Sequenzen

zeichnen sich durch kurze Messzeiten mit optimalen Ergebnissen bei Echozeiten (echo time, TE) von 30-130 ms aus (Fera, Yongbi et al. 2004). Diese zeitliche Auflösung eliminiert nahezu alle störenden Bewegungsartefakte, wie z.B. Kopfbewegungen des Probanden oder Gewebepulsationen, was EPI-Sequenzen für Funktionsuntersuchungen gut geeignet macht. Nachteile liegen in der nur eingeschränkten Bildqualität mit schlechter, räumlicher Auflösung sowie einer hohen Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte, geometrische Verzerrungen und die ausgeprägte Geräuscentwicklung (Poustchi-Amin, Mirowitz et al. 2001, Zeller, Müller et al. 2013). Zur Kompensation der schlechten räumlichen Auflösung können zunächst hochauflösende, anatomische Scans mit besser geeigneten Sequenzen durchgeführt und diese später mittels Bildfusion mit den fMRT-Aufnahmen kombiniert werden.

## b) Untersuchungsablauf

Die fMRT-Untersuchung fand für jeden Probanden an einem zweiten Termin statt, um mögliche Gewöhnungseffekte nach der Vortestung zu minimieren. Für die fMRI-Untersuchung wurde ein Siemens Magnetom Verio 3 Tesla MRT (Siemens Healthcare Sector) (Abbildung 9) mit einer TIM 12-Kanal Kopfspule (TIM Head Matrix Coil, Siemens Healthcare Sector) (Abbildung 10) aus der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsklinik Gießen genutzt. Nach dem erneuten Abfragen etwaiger Kontraindikationen und dem Ablegen aller metallischen Gegenstände wurden die Probanden auf dem Rücken liegend mit dem Kopf voran in den Scanner gefahren. Als Gehörschutz erhielten die Probanden Ohrstöpsel und geräuschkämmende Kopfhörer. Die korrekte Position des Kopfes in der Kopfschale wurde mittels eines Lasers ermittelt und die Kopfspule aufgesetzt. Auf den Fußrücken der Probanden wurde eine MRT-taugliche Thermode mit der gleichen Kontaktfläche von  $9\text{ cm}^2$  (Abbildung 11) wie auch in der Vortestung befestigt. Diese war über einen Kabelschacht mit dem TSA 2001 Neuro Sensory Analyzer (Abbildung 6) verbunden, der im MRT-Kontrollraum aufgebaut war. Es wurde dasselbe Gerät wie in der Vortestung verwendet. In der linken Hand hielten die Probanden einen Notfall-Knopf, mit dem sie im Falle von Schwierigkeiten ein Signal zum Abbruch der Untersuchung an die Personen im MRT-Kontrollraum senden konnten. In der rechten Hand hielten die Probanden eine Kontrolleinheit (Abbildung 11) für eine computerisierte VAS, die digital als Programm auf einem Laptop generiert und mittels eines Beamers vom Kontrollraum aus auf eine MRT-taugliche Leinwand im MRT-Raum projiziert wurde (Abbildung 12). Diese Leinwand war am Fußende der MRT-Liege aufgebaut und konnte von den Probanden über einen Doppelspiegel, der auf die Kopfspule aufgesetzt wurde, beobachtet werden (Abbildung 10).





Abbildung 9 Siemens Verio 3 Tesla MRT, Siemens Healthcare Sector



Abbildung 10 Kopfspule für Siemens Verio 3 Tesla MRT mit aufgesetztem Doppelspiegel





Abbildung 11 MRT-taugliche Thermode und VAS-Kontrolleinheit in rechter Hand



Abbildung 12 Thermode und auf Leinwand eingeblendete, computergenerierte VAS

Bei allen Probanden wurden nacheinander vier verschiedene MRT-Sequenzen angewandt: Ein T1-gewichteter „Localizer“, ein T1- und ein T2- gewichteter, hochauflösender, anatomischer Scan und zuletzt das eigentliche BOLD fMRI mit den EPI-Sequenzen:

- 1) Der „Localizer“: Eine kurze, T1-gewichtete, grobauflösende Gradienten-Echo (GRE)-Sequenz von 9,2 s Dauer. Dieser Scan diente dazu, die korrekte Lage des Probanden im MRT zu bestimmen. Die Bildmitte wurde bei jedem Probanden individuell in sagittaler, koronaler und axialer Ebene und auf das Corpus callosum zentriert. Die Variablen der Sequenz waren wie folgt gewählt: Echozeit (TE) 5,0 ms, Repetitionszeit (Pulswiederholzeit, TR) 20,0 ms, Flipwinkel 40°, Schichtdicke 10,0 mm, Sichtfeld (Field of View, FoV) 280 mm, Voxelgröße 2,2 x 1,1 x 10,0 mm. Die vollständigen Geräteparameter der Sequenz sind in Tabelle 1 aufgelistet.
- 2) T1-anatomisch: Ein T1-gewichtete, hochauflösende GRE-Sequenz von 4:18 min Dauer mit nachfolgend multiplanarer Rekonstruktion (MPR). Diese Scans dienten wie auch die nachfolgenden T2-gewichteten Scans nach späterer Bildfusion mit den EPI-Sequenzen zur genauen anatomischen Abgrenzbarkeit der zu untersuchenden Strukturen. Die Variablen der Sequenz waren wie folgt gewählt: TE 2,45 ms, TR 1900 ms, Flipwinkel 9°, Schichtdicke 1,0 mm, FoV 256 mm, Voxelgröße 1,0 x 1,0 x 1,0 mm. Die vollständigen Geräteparameter der Sequenz sind in Tabelle 2 aufgelistet.
- 3) T2-anatomisch: Eine T2-gewichtete, spezielle Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz in „Turbo Inversion Recovery Magnitude“ (TIRM) Technik von 3:02 min Dauer. Die Variablen der Sequenz waren wie folgt gewählt: TE 85,0 ms, TR 9000 ms, Flipwinkel 150°, Schichtdicke 4,0 mm, FoV 230 mm, Voxelgröße 1,2 x 0,9 x 4,0 mm. Die vollständigen Geräteparameter der Sequenz sind in Tabelle 3 aufgelistet.
- 4) BOLD fMRI: T2\*-gewichtete EPI-Sequenzen. Serie von 120 Aufnahmen mit der Gesamtdauer von 5:43 min pro Testkondition. Aufteilung in sechs Blöcke zu je 20 Aufnahmen, davon zunächst jeweils 10 Baseline- (BOLD Nativbild, Ruhebild) gefolgt von 10 Funktionsaufnahmen. Die Variablen der Sequenz waren wie folgt gewählt: TE 30 ms, TR 2800 ms, Flipwinkel 90°, Schichtdicke 3,0 mm, FoV 240 mm, Voxelgröße 3,0 x 3,0 x 3,0 mm. Die vollständigen Geräteparameter der Sequenz sind in Tabelle 4 aufgelistet.

TA: 9.2 s PAT: Aus Voxelgröße: 2.2x1.1x10.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: gre

Eigenschaften					
Prio Rekonstr.	Aus	Schichtdicke	10.0 mm	Wash - In	Aus
Vor der Messung		TR	20.0 ms	Wash - Out	Aus
Nach der Messung		TE	5.00 ms	TTP	Aus
Load to viewer	Ein	Mittelungen	1	PEI	Aus
Inline movie	Aus	Verknüpfungen	3	MIP-Zeit	Aus
Auto store images	Ein	Filter	Prescan Normalisierung, Elliptischer Filter	Rekonstruktion	Betrag
Load to stamp segments	Aus	Spulenelemente	HEA-HEP	Messungen	1
Bilder in großes Bild-	Aus			Mehrere Serien	Jede Messung
Segment laden					
Auto open inline display	Aus	Kontrast		Auflösung	
Start measurement without further preparation	Aus	TD	0 ms	Basis-Auflösung	256
Auf Start durch Benutzer waren	Aus	MTC	Aus	Phasen-Auflösung	50%
Start measurements	single	Magn. Präparation	Kein	Phasen Partial Fourier	Aus
		Filipinkel	40 Grad	Interpolation	Ein
		Fettunterdr.	Keine		

Wash - In	Aus
Wash - Out	Aus
TTP	Aus
PEI	Aus
MP- Zeit	Aus
Rekonstruktion	Betrag
Messungen	1
Mehrere Serien	Jede Messung

Auflösung	
Basis- Auflösung	256
Phasen- Auflösung	50%
Phasen Partial Fournier	Aus
Interpolation	Ein
PAT Modus	Keiner
Matrix Spulen Modus	Auto (CP)
Image Filter	Aus

Ungefilterte Bilder	Aus
Prescan Normalisierung	Ein
Normalisierung	Aus
B1-Filter	Aus
Rohdaten	Aus
Elliptischer Filter	Ein
Modus	In der Ebene

Geometrie	
Mehrschichtmodus	Sequenziell
Serie	Verschachtelt
-----	
Sättigungsmodus	Standard
Spez. Sättiger	Keine
-----	
Tim/CT Modus	Aus
-----	
System	
Body	Aus
HEP	Ein
HEA	Ein

<b>Schichtgruppe 1</b>			<b>Schichtgruppe 2</b>		
Schichten	1		Schichten	1	
Distanzfaktor	20%		Distanzfaktor	20%	
Position	Isozentrum		Position	Isozentrum	
Orientierung	Sagittal		Orientierung	Sagittal	
Phasenkod.- Richt.	A >> P		Phasenkod.- Richt.	A >> P	
Rotation	0.00 Grad		Rotation	0.00 Grad	
<b>Schichtgruppe 3</b>			<b>Schichtgruppe 4</b>		
Schichten	1		Schichten	1	
Distanzfaktor	20%		Distanzfaktor	20%	
Position	Isozentrum		Position	Isozentrum	
Orientierung	Transversal		Orientierung	Transversal	
Phasenkod.- Richt.	A >> P		Phasenkod.- Richt.	A >> P	
Rotation	0.00 Grad		Rotation	0.00 Grad	
Phasen- Oversampling			Phasen- Oversampling		
FoV Auslese	280 mm		FoV Auslese	280 mm	
FoV Phase	100.0 %		FoV Phase	100.0 %	
<b>Physio</b>			<b>Geometrie</b>		
Mittelungsmodus	Kurzzeit		Mehrschichtmodus	Sequenziell	
1.Signal/Modus	Kein		Serie	Verschachtelt	
Segmente	1		Sättigungsmodus	Standard	
Dark Blood	Aus		Spez. Sättiger	Keine	
Atemkontrolle	Aus		Tim CT Modus	Aus	
<b>System</b>			<b>Sequenz</b>		
Body	Aus		Einleitung	Ein	
HEP	Ein		Dimension	2D	
HEA	Ein		Phasenstabilisierung	Aus	
			Asymmetrisches Echo	Aus	
			Kontraste	1	
			Bandbreite	180 Hz/Px	
			Flusskomp.	Nein	
			Erlaubte Verzögerung	0 s	
			HF- Puls- Typ	Schnell	
			Gradientenmodus	Normal	
			Anregung	Schichtsel.	
			HF- Spolier	Ein	

Distanzfaktor		20%		Atemkontrolle		Aus	
Position	Isosentrum						
Orientierung	Coronar						
Phasenkod.- Richt.	R >> L						
Rotation	0.00 Grad						
<b>Schichtgruppe 3</b>							
Schichten	1						
Distanzfaktor	20%						
Position	Isosentrum						
Orientierung	Transversal						
Phasenkod.- Richt.	A >> P						
Rotation	0.00 Grad						
Phasen- Oversampling	0%						
FOV Auslese	280 mm						

Tabelle 2

Einstellungen MRT Anatomisch T1 gewichtet

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17									
\\USER\Studien Neurorad\Wissenschaft\MRI_Schmerz\t1_mpr_sag_p2_iso_FOV256 TA: 4:18 PAT: 2 Voxelgröße: 1.0x1.0x1.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: gre									
<b>Eigenschaften</b>		Aus		Keine		Positionierungsmodus	REF	MIP- Tra	Aus
Prio Rekonstr.				Keine		Tischposition	H	MIP- Zeit	Aus
Vor der Messung						Tischposition	0 mm	Originalbilder speichern	Ein
Nach der Messung		Ein				MSMA	S - C - T	<b>Sequenz</b> Einleitung Dimension Elliptische Abtastung Asymmetrisches Echo Bandbreite Flusskomp. Echoabstand ----- HF- Puls- Typ Gradientenmodus Anregung HF- Spoiler	
Load to viewer		Aus		Langzeit		R >> L	R >> L		
Inline movie		Ein		Betrag		A >> P	A >> P		
Auto store images		Aus		1		Transversal	F >> H		
Load to stamp segments		Aus				Unkombiniert speichern			
Bilder in großes Bild-		Aus				Kanalkombination	Adaptive Combine		
Segment laden						Autom. Spulenwahl	Default		
Auto open inline display		Aus				Shim-Modus	Tune-Up		
Start measurement without		Ein				Mit Körperspule justieren	Ein		
further preparation						Freq. Justage bestät.	Aus		
Auf Start durch Benutzer		Aus				von Silikon ausgehen	Aus		
warten						? Ref. Amplitude 1H	0.000 V		
Start measurements		single				Justagetoleranz	Auto		
<b>Routine</b>						<b>Justagevolumen</b>			
3D-Block-Gruppe1		1				Position	Isozentrum		
3D-Blöcke		50%				Orientierung	Transversal		
Distanzfaktor						Rotation	0.00 Grad		
Position		Isozentrum				R >> L	350 mm		
Orientierung		Sagittal				A >> P	263 mm		
Phasenkod.- Richt.		A >> P				F >> H	350 mm		
Rotation		0.00 Grad							
Phasen-Oversampling		0%							
Schicht-Oversampling		18.2 %							
Schichten im 3D-Block		176							
FoV Auslese		256 mm							
FoV Phase		100.0 %							
Schichtdicke		1.00 mm							
TR		1900 ms							
TE		2.45 ms							
Mittelungen		1							
Verknüpfungen		1							
Filter		Prescan Normalisierung							
Spulenelemente		HEA,HEP							
<b>Kontrast</b>									
Magn. Präparation		Nichtsel. IR							
TI		900 ms							
Flipwinkel		9 Grad							
<b>Physio</b>									
1.Signal/Modus		Kein							
Segmente		1							
Dark Blood		Aus							
Atemkontrolle		Aus							
<b>Inline</b>									
Subtrahieren		Aus							
Std-Abw.-Sag		Aus							
Std-Abw.-Cor		Aus							
Std-Abw.-Tra		Aus							
Std-Abw.-Zeit		Aus							
MIP-Sag		Aus							
MIP-Cor		Aus							
<b>Geometrie</b>									
Menschichtmodus		Einzelmess.							
Serie		Aufsteigend							
<b>System</b>									
Body		Aus							
HEP		Ein							
HEA		Ein							

*Einstellungen MRT Anatomisch T2 gewichtet*

- 32 -

SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17

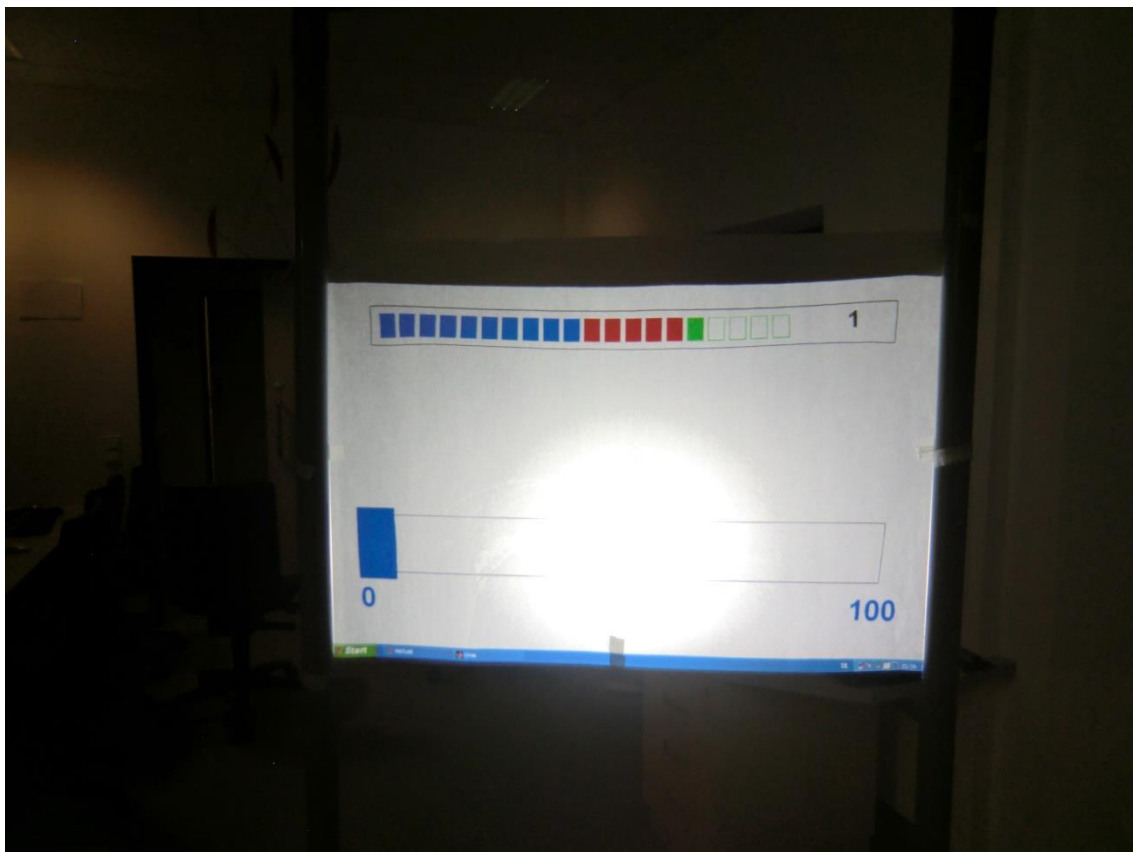
\\USER\Studien Neurorad\Wissenschaft\MRI\_Schmerz\ep2d\_bold\_“mode”\_“site”  
TA: 5:43 PAT: Aus Voxelgröße: 3.0x3.0x3.0 mm Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: ep2d\_bold

<b>Eigenschaften</b>		Rekonstruktion		Betrug		Tischposition		Mess.[8]		Baseline	
Prio Rekonstr.	Aus	Messungen	120	Messungen in TR	0 ms	MSMA	0 mm	Mess.[9]	Baseline	Mess.[9]	Baseline
Nach der Messung	Ein	Verzögerungen in TR	Aus	Mehrere Serien	Aus	Sagittal	S - C - T	Mess.[10]	Baseline	Mess.[10]	Baseline
Load to viewer	Ein					Coronar	R >> L	Mess.[11]	Aktiv	Mess.[11]	Aktiv
Inline movie	Aus					Transversal	F >> H	Mess.[12]	Aktiv	Mess.[12]	Aktiv
Auto store images	Ein					Kanalkombination	Quadratsumme	Mess.[13]	Aktiv	Mess.[13]	Aktiv
Load to stamp segments	Aus					Autom. Spulenwahl	Default	Mess.[14]	Aktiv	Mess.[14]	Aktiv
Bilder in großes Bild-	Aus					-----	-----	Mess.[15]	Aktiv	Mess.[15]	Aktiv
Segment laden	Aus					Shim-Modus	Standard	Mess.[16]	Aktiv	Mess.[16]	Aktiv
Auto open in line display	Aus					Mit Körperspule justieren	Aus	Mess.[17]	Aktiv	Mess.[17]	Aktiv
Start measurement without	Ein					Freq. Justage bestät.	Aus	Mess.[18]	Aktiv	Mess.[18]	Aktiv
further preparation	Ein					von Silikon ausgehen	Aus	Mess.[19]	Aktiv	Mess.[19]	Aktiv
Auf Start durch Benutzer	Ein					? Ref. Amplitude 1H	0.000 V	Mess.[20]	Aktiv	Mess.[20]	Aktiv
warten	Ein					Justagetoleranz	Auto	Bewegungskorrektur	Ein	Bewegungskorrektur	Ein
Start measurements	single					Justagevolumen	R1.2 P10.3 H36.9	Interpolation	3D- K-space	Interpolation	3D- K-space
						Position	T > C-21.4	Räumlicher Filter	Aus	Räumlicher Filter	Aus
						Orientierung	0.00 Grad				
						Rotation	240 mm				
						R >> L	240 mm				
						A >> P	150 mm				
						F >> H					
<b>Routine</b>		<b>Geometrie</b>		<b>Physio</b>		<b>Sequenz</b>					
Schichtgruppe 1		Mehrschichtmodus	Verschachtelt	1Signal/Modus	Kein	Einleitung	Ein	Bandbreite	2232 Hz/Px	Bandbreite	2232 Hz/Px
Schichten	40	Serie	Verschachtelt			Freier Echoabstand	Aus	Freier Echoabstand	Aus	Freier Echoabstand	Aus
Distanzfaktor	25%	Spez. Sättiger	Keine			Echoabstand	0.51 ms	Echoabstand	0.51 ms	Echoabstand	0.51 ms
Position	R1.2 P10.3 H36.9					-----	-----	-----	-----	-----	-----
Orientierung	T > C-21.4					EPI Faktor	80	EPI Faktor	80	EPI Faktor	80
Phasenkod.- Richt.	A >> P					HF- Puls-Typ	Normal	HF- Puls-Typ	Normal	HF- Puls-Typ	Normal
Rotation	0.00 Grad					Gradientenmodus	Schnell	Gradientenmodus	Schnell	Gradientenmodus	Schnell
Phasen- Oversampling	0%										
FoV Auslese	240 mm										
FoV Phase	100.0 %										
Schichtdicke	3.00 mm										
TR	2800 ms										
TE	30 ms										
Mittelungen	1										
Verkürpfungen	1										
Filter	Keine										
Spulenelemente	HEA:HEP										
<b>Kontrast</b>		<b>System</b>		<b>BOLD</b>							
MTC	Aus	Body	Aus	GLM Statistiken	Ein						
Flipwinkel	90 Grad	HEP	Ein	Dynamische t-Karten	Ein						
Fettunterdr.	Fettsättig.	HEA	Ein	Anfangsmess. ignorieren	0						
-----	-----	SP4	Aus	Ignoriere nach Übergang	0						
Mittelungsmodus	Langzeit	SP2	Aus	Modelliere Übergänge	Ein						
		SP8	Aus	Temp. Hochpass Filter	Ein						
		SP6	Aus	Schwellwert	3.00						
		SP3	Aus	Paradigmengröße	20						
		SP7	Aus	Mess.[1]	Baseline						
		SP5	Aus	Mess.[2]	Baseline						
		-----	-----	Mess.[3]	Baseline						
		Positionierungsmodus	FIX	Mess.[4]	Baseline						
		Tischposition	H	Mess.[5]	Baseline						
				Mess.[6]	Baseline						
				Mess.[7]	Baseline						

Tabelle 4 Einstellungen MRT BOLD-Sequenzen

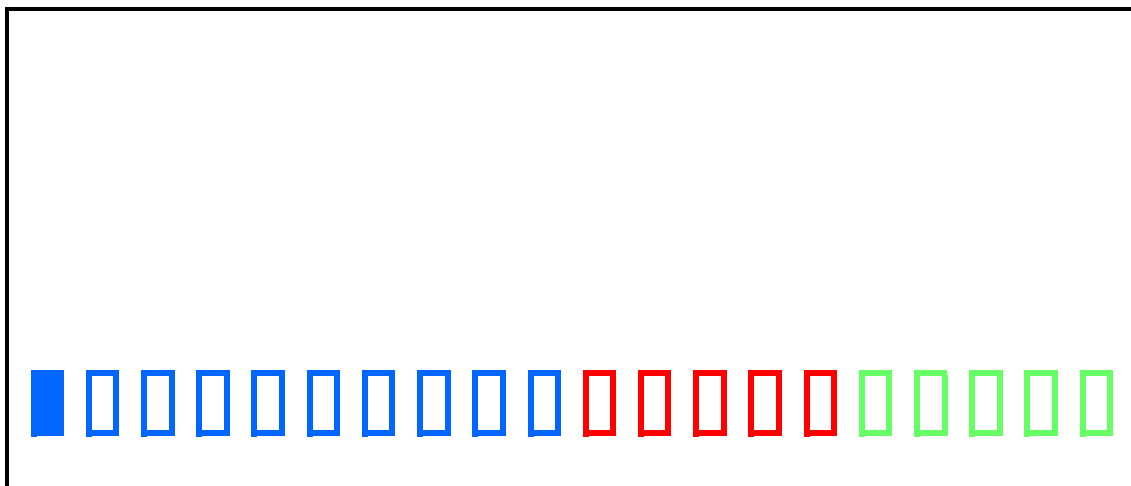
Bei allen Probanden wurden zunächst der Localizer und die anatomischen Scans durchgeführt. Die Probanden wurden informiert, dass zunächst einige Ruheaufnahmen erfolgen und keine Schmerzreize gesetzt werden. Während dieser Sequenzen wurde eine Leeraufnahme auf die Leinwand im MRT-Raum projiziert. Hiernach folgten die BOLD-Sequenzen: Es wurden bei jedem Probanden vier Testbedingungen untersucht (HP & CP jeweils links und rechts). Die Reihenfolge erfolgte randomisiert. Die Probanden wurden vor dem Start der Sequenz über die Testkondition informiert. Für jede Testbedingung wurden insgesamt 120 Aufnahmen angefertigt. Diese waren in sechs Blöcke zu je 20 Aufnahmen aufgeteilt. Jeder Block bestand aus zuerst zehn nativen (Ruheaufnahmen) und anschließend aus zehn Aufnahmen unter thermischer Reizung (Stress- / Funktionsaufnahmen). In Ruhe wurde an der Thermodenkontakfläche zur Haut konstant die Baselinetemperatur von 32°C erzeugt. Während der Stressaufnahmen wurden die zuvor ermittelten, individuellen Schmerzschwellen verwendet.

Die Probanden wurden gebeten über eine digitale, nicht numerische VAS die Intensität der applizierten Schmerzreize während der zweiten Hälfte der Funktionsaufnahmen (= der letzten fünf Aufnahmen pro Block) zu bewerten (Abbildung 13).



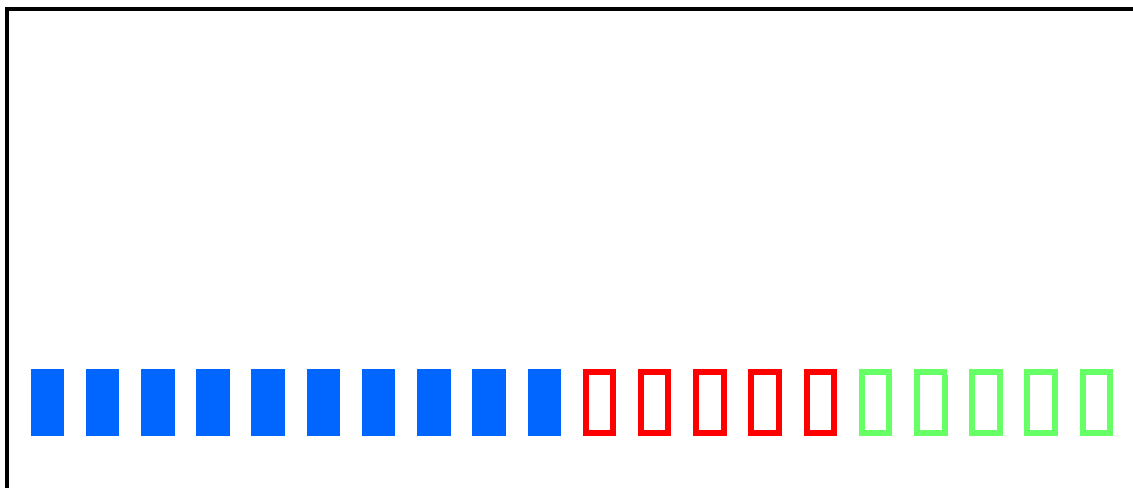
*Abbildung 13 Auf Leinwand eingeblendete computergenerierte VAS*

Während der jeweils ersten fünf Funktionsaufnahmen pro Block und während der Baseline sollte kein Rating stattfinden. Zur Orientierung für die Probanden wurde jeder erfolgte Scan-Impuls durch ein farbiges Rechteck (blau = Baseline, rot = Schmerzreiz ohne VAS Rating, grün = Schmerzreiz mit VAS Rating) grafisch dargestellt (Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16) und fortlaufend während eines Blocks per Beamer auf die Leinwand projiziert. Die Darstellung wurde mittels einer Triggerbox, die MRT und Computer verband, gesteuert. Die VAS wurde nur während der jeweils letzten fünf Aufnahmen eines Blocks eingeblendet (Abbildung 17). Die VAS wurde von den Probanden mit der Kontrolleinheit in deren rechter Hand gesteuert. Der Umgang damit wurde den Probanden vor dem Beginn der MRT-Untersuchung erklärt und durch diese eingeübt. Die Probanden wurden darüber informiert, dass ihr Rating keinen Einfluss auf die per Thermode applizierte Temperatur habe. Bewegte ein Proband die schwarze Linie (Abbildung 17) ganz nach rechts (= 100 = maximaler Schmerz), wurde die Untersuchung abgebrochen. Es wurde jeweils das Rating zum Ende eines Blockes (= nach zehn Funktionsaufnahmen) computergestützt als Zahlenwert zwischen 0 - 100 erfasst und für die Auswertung das arithmetische Mittel aus allen sechs Ratings einer Testkondition errechnet. Für den Fall des Versagens der automatisierten Erfassung wurde das VAS-Rating zum Ende jeden Blockes manuell auf dieselbe Weise wie in der Vortestung erfasst.



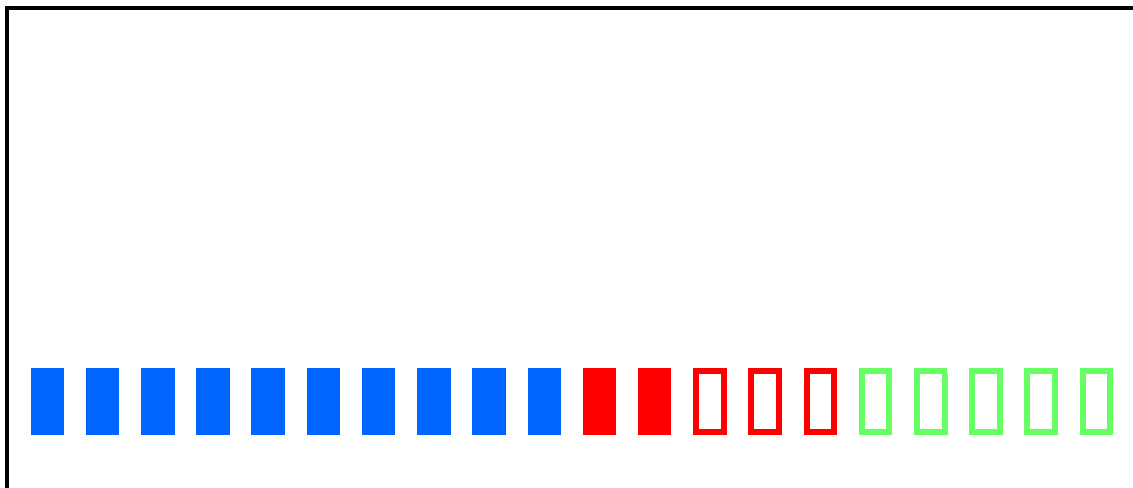
*Abbildung 14 Grafische Darstellung zum Beginn eines Blocks nach dem ersten Baseline-Scan*





*Abbildung 15 Grafische Darstellung nach zehn Baseline-Aufnahmen*

*Beginn der thermischen Reizung*



*Abbildung 16 Grafische Darstellung nach den ersten Funktionsaufnahmen*

*Thermische Reizung noch ohne VAS-Rating*

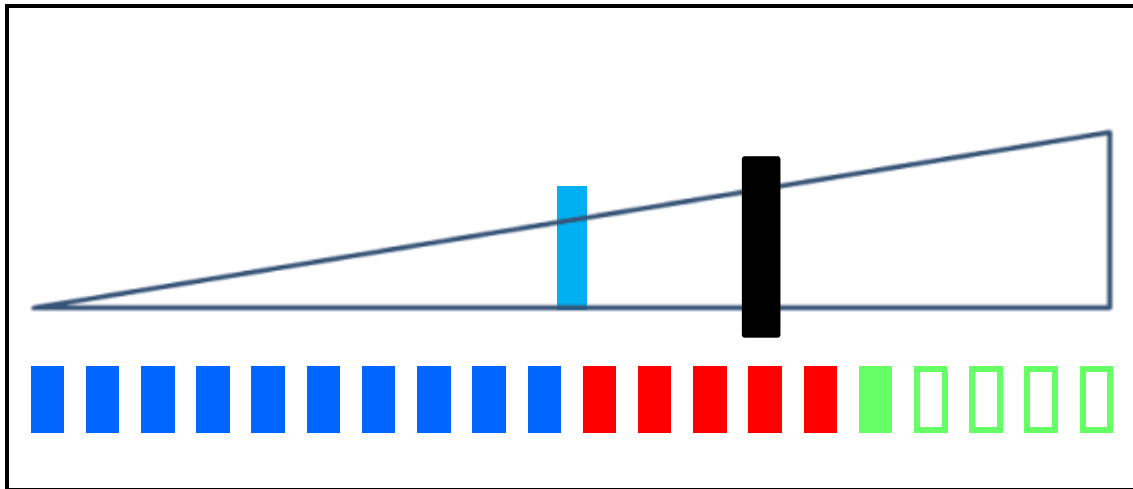


Abbildung 17 Grafische Darstellung nach sechster Funktionsaufnahme in einem Block

Eingeblendete VAS (Ganz links = keine Schmerzen, ganz rechts = maximaler Schmerz, Mitte der Skala = hellblaue Linie = mäßiger Schmerz, schwarzer Balken = vom Probanden gesteuerter Schieber)

### III. 4. Auswertung und Statistik

#### Schwellenwerte, Stimulationstemperaturen, VAS-Werte

Vor der Auswertung der fMRI-Daten wurden die individuell erhobenen Schwellenwerte, Stimulationstemperaturen und VAS-Werte statistisch betrachtet. Drei zu untersuchende Gruppen wurden definiert:

- 1) Zuerst wurden die Schwellenwerte (CDT, WDT, CPT, HPT) und die ermittelten Stimulationstemperaturen mit den korrespondierenden VAS-Werten des Dauertests über 180 Sekunden aus der Vortestung auf mögliche Seitenunterschiede hin untersucht. Hier bestehende Seitendifferenzen könnten Einfluss auf die mittels fMRT erhobenen Daten haben.
- 2) In der Vortestung und während der fMRT-Untersuchung wurden teilweise unterschiedliche Stimulationstemperaturen genutzt (siehe S.23). Es wurden daher die Stimulationstemperaturen (HP links in Vortestung vs. HP links im MRT,...) und die jeweils erhobenen VAS-Werte auf statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht.
- 3) Zuletzt wurden die im MRT genutzten Stimulationstemperaturen und die erhobenen VAS-Werte auf mögliche Seitendifferenzen getestet, die Einfluss auf die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung hätten haben können. Zudem wurde geprüft, ob Hitze- und Kälteschmerz von den Probanden im gleichen Maß als unangenehm gewertet wurde.

Bei allen Probanden ( $n = 20$ ) wurden jeweils mehrere Ergebnisse in verschiedenen Messungen (also mehrere Messungen aus einer Stichprobe) erhoben. Es lag somit ein verbundenes (abhängiges) Design vor (Bortz and Schuster 2010 s.S.124, du Prel, Rohrig et al. 2010 s.S.345). Die Variablen wurden jeweils paarweise zugeordnet (z.B. Vergleich der Stimulationstemperatur bei Testbedingung HP links vs. HP rechts für alle Probanden). Die Differenzwerte bei mehreren Untersuchungspaaren wiesen in der Testung mittels Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung auf (siehe Kapitel IV.1 & IV.2). Es wurde daher im Folgenden der Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon als nicht-parametrisches Testverfahren verwendet (Bortz and Schuster 2010 s.S.124 - 134). Es wurde mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  getestet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 23.0.

## Funktionelle Magnetresonanztomographie

Um eine statistische Auswertung der verschiedenen im MRT erhobenen Datensätze zu ermöglichen, war eine Vorbereitung der Daten (data preprocessing) notwendig. Ziel war es, die anatomisch und damit auch bildmorphologisch unterschiedlichen Gehirne auf eine einheitliche Schablone zu übertragen und diese anhand einer statistischen Aktivierungskarte untereinander vergleichbar zu machen. Das Preprocessing erfolgte mittels SPM8 (Statistical Parametric Mapping, developed under the Auspices of Functional Imaging Laboratory (FIL), The Wellcome Trust Centre for NeuroImaging, in the Institute of Neurology at University College London (UCL), UK für MatLab R2013a (TheMathWorks)).

Die Arbeitsschritte umfassten die Neuausrichtung bestehend aus Bewertung und anschließendem Reslicing (estimate & reslice), die räumliche Normalisierung (spatial normalization) und nachfolgend eine Gauss'sche Weichzeichnung (Gaussian smoothing) mit einer Halbwertsbreite (full width at half maximum = FWHM) von jeweils 6 mm für die entsprechenden Koordinaten x, y und z. Im Anschluss erfolgte für jeden der zwanzig Datensätze pro Testbedingung ein Paardifferenztest (paired t-test) zwischen den Baseline- und Stimulations-Scans. Anhand der hieraus resultierenden t-Werte wurden die signifikanten Aktivierungen während der Stimulationsphase identifiziert und die aktivierten Voxel farbskaliert auf das Bild eines Standardgehirns projiziert (statistische Karte, t-value statistical activation map). Zur Kontrolle des Fehlers 1. Art bei multiplem Testen erfolgte eine FWER (family wise error rate) – Korrektur mit  $\alpha = 0,05$ . Nur Cluster (Gruppen aktivierter Voxel) aus  $\geq 3$  aktivierten Voxel wurden bewertet. Die Cluster wurden anhand der Koordinaten ihrer statistischen lokalen Maxima manuell auf ihre Zugehörigkeit zu einer der vorab definierten ROI überprüft. Als Referenz dienten der Talairach Client Version 2.4.3 für PC sowie der „Talairach Atlas of the Human Brain“ (Talairach and Tournoux 1988).

Hinweise auf die Dominanz einer Hemisphäre beim Ablauf bestimmter neurokognitiver Prozesse (wie z.B. Sprache, Schmerzverarbeitung,...) können mit einer Methode, die als Asymmetrie- bzw. Lateralisations-Index (= Laterality Index, LI) bezeichnet wird, gewonnen werden. Es existieren verschiedene methodologische Ansätze, die alle auf folgender Formel basieren (Hinke, Hu et al. 1993, Desmond, Sum et al. 1995, Binder, Swanson et al. 1996, Seghier 2008):

$$LI = f \times \frac{\sum LH - \sum RH}{\sum LH + \sum RH}$$

$\Sigma$  bezeichnet dabei eine vorab definierte, meßbare Menge von Zahlenwerten (z.B. für eine ROI die Anzahl aktivierter Voxel bzw. T-Werte für aktivierte Voxel) in der linken (LH) bzw. rechten Hemisphäre (RH). Der Skalierungsfaktor  $f$  bestimmt die Breite der möglichen Werte des LI. Es wurde  $f = 1$  definiert. Daraus resultierten LI-Werte von -1 bis +1 mit -1 = alleinig rechtshirnige Dominanz und +1 = alleinig linkshirnige Dominanz (Seghier 2008). Für  $LI > 0,2$  wurde von einer Tendenz nach links, für  $LI < -0,2$  von einer Tendenz nach rechts ausgegangen. Bei  $LI \geq -0,2$  bis  $\leq 0,2$  wurde von keiner relevanten Präferenz für eine Hemisphäre ausgegangen (Binder, Rao et al. 1995, Springer, Binder et al. 1999).

Als für den Prozess der Bewertung von Schmerzreizen relevante Hirnregionen wurden die AIC, ACC, S2 & PFC definiert. Zur Untersuchung, ob in dem Netzwerk dieser ROI eine Lateralisierung in eine Hemisphäre besteht, wurde für jede der vier Testbedingungen für jeden Probanden individuell ein LI nach oben stehender Formel errechnet. Der LI wurde ermittelt aus der gemeinsamen Summe aller aktivierten, FWER korrigierten ( $p < 0,05$ ) Voxel innerhalb dieser ROI oberhalb eines Grenzwertes. Der Grenzwert ( $t_{threshold}$ ) wurde individuell anhand des maximalen t-Wertes wie folgt definiert (Fernandez, de Greiff et al. 2001, Seghier 2008):

$$t_{threshold} = \frac{t_{max} \times 0,95}{2}$$

Die Zugehörigkeit zu einer ROI wurde händisch überprüft (s.o.). Bei großen Clustern mit mehreren lokalen Maxima, die verschiedene Brodman Areale umfassten, wurde die Anzahl der aktivierten Voxel zu gleichen Teilen den einzelnen Maxima zugewiesen. Bei bilateralen Clustern wurde gleichermaßen verfahren.

In einem zweiten Schritt erfolgten die Gruppenanalysen (Mehrebenen-Analyse, Gruppenebene, 2nd level analysis, group analysis): Mit SPM8 wurde für jede der vier Testbedingungen ein gepaarter t-Test (je einmal mit und einmal ohne die

korrespondierenden VAS-Werte als Kontrollvariable) aus den Einzelergebnissen aller Probanden errechnet. Zur Kontrolle des Fehlers 1. Art bei multipler Testung erfolgte eine FWER (Family wise error rate) – Korrektur mit  $\alpha = 0,05$ . Nur Cluster (Gruppen aktivierter Voxel) aus  $\geq 3$  aktivierten Voxel wurden bewertet. Die Ergebnisse wurden sowohl graphisch als auch als statistische Aktivierungskarten dargestellt. Die Darstellungsparameter waren wie in der Einzelanalyse gewählt. Die Cluster wurden nach o.g. Prinzip anhand der Koordinaten ihrer statistischen lokalen Maxima manuell auf ihre Zugehörigkeit zu einer der vorab definierten ROI untersucht. Als Referenz dienten - wie auch in der Einzelanalyse - der Talairach Client Version 2.4.3 für PC sowie der „Talairach Atlas of the Human Brain“ (Talairach and Tournoux 1988).

Es wurden für jede Testbedingung (jeweils einmal mit und einmal ohne die VAS-Werte als Kontrollvariablen) Lateralisierungs-Indizes nach dem gleichen Prinzip wie in der Einzelanalyse berechnet. LIs wurden ferner gebildet aus der Summe aller aktivierten, FWER korrigierten ( $p < 0,05$ ) Voxel in einer Hemisphäre (Seghier 2008). Da zwischen den groß- und kleinhirnigen Hemisphären kontralaterale Verbindungen bestehen, wurden nur supratentorielle Aktivierungen für die Berechnung des LI gewertet (Springer, Binder et al. 1999). Weiter wurden LIs für die einzelnen ROI (AIC, ACC, S2, PFC) errechnet.

## IV. Ergebnisse

### IV. 1. Psychophysische Testung

#### Schwellenwerte

In der Vortestung wurden die Probanden auf ein normales Temperatur- (WDT / CDT) und Schmerzempfinden (HPT / CPT) hin untersucht und die Intensität der Schmerzwahrnehmung über einen Zeitraum von drei Minuten mittels computerisierter visueller Analogskala (VAS) quantifiziert. Folgende Schwellenwerte für Wärme- und Kälteerkennung sowie für Hitze- und Kälteschmerz wurden ermittelt (Tabelle 5):

Proband	Alter	Schwellendurchschnitt (°C)							
		CDT li	CDT re	WDT li	WDT re	CPT li	CPT re	HPT li	HPT re
1	53	26	30,7	39,7	37,2	24,9	26,2	45,4	47,6
2	32	31,1	30,9	33,5	33,3	14,2	14,3	43,3	42,7
3	47	31,2	29,7	41,6	40,4	23,7	18,7	47,9	48,4
4	39	28,9	26	41,7	37,3	22,8	24,1	49,1	44,6
5	60	28,9	27,1	35,4	34,5	2,3	17,2	47	45,1
6	52	29,1	23,2	43,5	45,8	0,9	2	48,6	47,1
7	56	27,8	24,9	44,5	45,6	0	0	50	50
8	31	30,4	30,7	35,9	34,2	17,5	19,1	40,7	42
9	54	31	29,8	40,8	42,2	4,9	3,9	46,2	48
10	48	25,6	28,9	41,8	39,1	25,9	28,1	44,9	43,4
11	45	27,8	23,3	39,9	43,6	8,5	2,4	44,5	46,7
12	31	31,2	30,9	33,1	34,8	27,3	23,9	38,5	41,5
13	30	30	30,5	34,8	37	4,9	23,9	41,8	41,9
14	75	22,2	26,3	48	43,3	0	23,1	50	48,5
15	43	28,4	30,2	42,1	43,8	14,3	8,6	47,1	46,8
16	42	29,4	29,5	37,3	36,2	24,6	9,8	42,8	42,7
17	51	30,2	26,4	36,6	37	24,3	24,4	43,6	43,2
18	31	31,3	31	35,2	34,4	19,8	10,3	44,7	45,8
19	43	28,7	31,2	38,8	38,5	26	16	42,7	42,8
20	39	28,8	30,4	40,4	38,3	10,4	14,2	47,1	45,6
<b>Mean</b>	45,1	28,9	28,6	39,2	38,8	14,9	15,5	45,3	45,2
<b>SD</b>	11,6	2,27	2,67	3,95	3,98	10,03	8,86	3,14	2,59

Tabelle 5      Schwellenwerte Vortestung CDT / WDT / CPT / HPT

Nach Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test wurden die Variablen mittels Wilcoxon-Test auf Seitendifferenz überprüft. Hier fanden sich keine Hinweise auf signifikante Seitenunterschiede der Detektions- und Schmerzschwellen:

Die durchschnittliche Kälteerkennungsschwelle (CDT) links lag bei  $28,9^{\circ}\text{C} \pm 2,27^{\circ}\text{C}$  (SD) und rechts bei  $28,6^{\circ}\text{C} \pm 2,67^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $5,9^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,981$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,668$ ).

Die durchschnittliche Wärmedetektionsschwelle (WDT) links lag bei  $39,2^{\circ}\text{C} \pm 3,95^{\circ}\text{C}$  (SD) und rechts bei  $38,8^{\circ}\text{C} \pm 3,98^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $4,7^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,884$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,513$ ).

Die durchschnittliche Kälteschmerzschwelle (CPT) links lag bei  $14,9^{\circ}\text{C} \pm 10,03^{\circ}\text{C}$  (SD) und rechts bei  $15,5^{\circ}\text{C} \pm 8,86^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $23,1^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p = 0,035$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,936$ ).

Die durchschnittliche Hitzeschmerzschwelle (HPT) links lag bei  $45,3^{\circ}\text{C} \pm 3,14^{\circ}\text{C}$  (SD) und rechts bei  $45,2^{\circ}\text{C} \pm 2,59^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $4,5^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,527$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,904$ ).

#### Stimulationstemperaturen und VAS-Werte

Beim anschließenden Dauertest über 180 Sekunden mit gleichzeitiger Bewertung der schmerzhaften Stimuli mittels VAS, wurden folgende Werte erhoben (*Tabelle 6*). Nach Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test wurden die Variablen mittels Wilcoxon-Test auf Seitendifferenz überprüft. Es fanden sich keine Hinweise auf signifikante Seitenunterschiede bei den Stimulationstemperaturen und VAS-Werten der Vortestung:

Die durchschnittliche Stimulationstemperatur für HP links lag bei  $44,5^{\circ}\text{C} \pm 2,06^{\circ}\text{C}$  (SD) und für HP rechts bei  $44,5^{\circ}\text{C} \pm 2,01^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $3^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,739$ ). Das mittlere VAS-Rating für HP links lag bei  $39 \pm 23$  (SD) und für HP rechts bei  $38 \pm 21$



(SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei 30. Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,976$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,527$ ).

Die durchschnittliche Stimulationstemperatur für CP links lag bei  $11,8^{\circ}\text{C} \pm 7,47^{\circ}\text{C}$  (SD) und für CP rechts bei  $11,7^{\circ}\text{C} \pm 8,43^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $10^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,794$ ). Das mittlere VAS-Rating für CP links lag bei  $27 \pm 19$  (SD) und für CP rechts bei  $30 \pm 24$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei 53. Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,776$ ). Bei einem Proband konnten die VAS-Daten nicht korrekt erhoben werden. Ein Proband lehnte in der Vortestung den Test für Hitzeschmerz links und rechts über 180 Sekunden ab, erklärte sich aber zur Testung auf Hitzeschmerz im fMRT einverstanden.

		180 Sekunden Temperatur (°C) / Durchschnittswerte VAS							
Pro	Alter	HP li	VAS HP li	HP re	VAS HP re	CP li	VAS CP li	CP re	VAS CP re
1	53	45	35	46	55	15	25	15	13
2	32	41	55	40	55	16	60	16	65
3	47	46	42	46	43	10	32	10	30
4	39	48	25	45	8	16	7	26	6
5	60	45	10	46	13	4	14	5	8
6	52	46	60	46	70	3	20	1	30
7	56	47	70	47	60	0	70	0	70
8	31	42	20	43	30	14	30	13	25
9	54	45	13	45	30	10	10	10	8
10	48	44	85	44	63	15	10	10	39
11	45	47	30	47	60	0	10	0	10
12	31	40	**	40	**	23	**	23	**
13	30	43	17	43	13	5	28	5	30
14	75	*		*		5	14	0	3
15	43	45	20	45	17	15	27	15	33
16	42	44	8	44	13	24	13	24	14
17	51	43	33	43	28	25	35	25	28
18	31	45	68	45	50	10	30	10	83
19	43	44	60	45	57	16	68	16	65
20	39	46	50	46	23	10	12	10	8
<b>Mean</b>	45,1	44,5	38,9	44,5	38,2	11,8	27,1	11,7	29,9
<b>SD</b>	11,6	2,06	23,26	2,01	20,85	7,47	19,44	8,43	24,36

\* Proband lehnt HP in Vortestung ab, ist aber zu HP in fMRT bereit

\*\* VAS Werte fehlerhaft, daher nicht verwertet

*Tabelle 6 VAS-Werte Vortestung über 180 Sekunden für CP/HP links/rechts*

## IV. 2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, fMRI)

### a) Stimulationstemperaturen und VAS-Werte fMRT

Bei einem der Probanden konnten die VAS-Werte während des fMRI nicht korrekt erhoben werden. Bei einem weiteren Probanden versagte während der Testung die automatische Erfassung der VAS-Werte. Hier wurden im Verlauf die manuell erhobenen Werte verwendet.

Während der fMRT-Untersuchung lag die durchschnittliche Stimulationstemperatur für HP links bei  $45,2^{\circ}\text{C} \pm 2,2^{\circ}\text{C}$  (SD) und für HP rechts bei  $44,9^{\circ}\text{C} \pm 2,0^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $3^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,059$ ). Das mittlere VAS-Rating für HP links lag bei  $32 \pm 23$  (SD) und für HP rechts bei  $34 \pm 23$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei 37. Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,072$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,296$ ).

Die durchschnittliche Stimulationstemperatur für CP links lag bei  $10,1^{\circ}\text{C} \pm 8,1^{\circ}\text{C}$  (SD) und für CP rechts bei  $10,4^{\circ}\text{C} \pm 8,4^{\circ}\text{C}$  (SD). Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei  $8^{\circ}\text{C}$ . Die Differenzwerte waren nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,854$ ). Das mittlere VAS-Rating für CP links lag bei  $30 \pm 16$  (SD) und für CP rechts bei  $32 \pm 18$ . Der Betrag des maximalen Paardifferenzwertes lag bei 18. Die Differenzwerte waren normalverteilt ( $p = 0,465$ ). Es bestand keine statistisch signifikante Seitendifferenz ( $p = 0,456$ ).

Beim Vergleich zwischen den Testbedingungen Hitze- gegen Kälteschmerz fanden sich sowohl links ( $p < 0,001$ ) als auch rechts ( $p < 0,001$ ) signifikant unterschiedliche Stimulationstemperaturen, ohne dass sich dabei die korrespondierenden VAS-Werte (rechts  $p = 0,556$ , links  $p = 0,763$ ) relevant unterschieden. Zur Übersicht siehe Tabelle 7 & Tabelle 9.

Bei den genutzten Stimulationstemperaturen fanden sich nur für die Testbedingung Hitzeschmerz links statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Vortestung und der fMRT-Untersuchung ( $p = 0,018$ ). Die Stimulationstemperaturen der übrigen Testbedingungen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Bei der subjektiven Schmerzempfindung gemessen anhand der VAS-Werte gab es bei keiner der vier

Testbedingungen Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen Vortestung und fMRT-Untersuchung. Zur Übersicht siehe Tabelle 8.

Zusammengefasst fanden sich während der fMRT-Untersuchung keine Hinweise auf signifikante Seitenunterschiede für Hitze- und Kälteschmerz sowie die subjektiv empfundene Schmerzintensität (gemessen anhand der VAS-Werte). Es wurde daher im Folgenden angenommen, dass diese Faktoren keinen Einfluss auf mögliche, seitendifferente kortikale Aktivierungsmuster hatten. Dagegen bestanden Hinweise auf signifikant unterschiedliche Stimulationstemperaturen zwischen den Testbedingungen HP li und CP li sowie HP re und CP re, nicht aber auf unterschiedliche, subjektiv empfundene Schmerzintensitäten (gemessen anhand der VAS-Werte) (Tabelle 9). Es wurde daher im Folgenden angenommen, dass sich unterscheidende Aktivierungsmuster für die Testbedingungen Hitze- und Kälteschmerz nur auf die unterschiedlichen Stimulationstemperaturen, nicht aber auf die Intensität der Schmerzreize zurückführen ließen.

Stimulationstemperaturen und VAS fMRI												
	Probanden	Alter	Geschlecht	Links					Rechts			
				HP (°C)	HP (VAS)	CP (°C)	CP (VAS)		HP (°C)	HP (VAS)	CP (°C)	CP (VAS)
	PRO 1	53	m	47,0	18	14,0	12		46,0	22	14,0	26
	PRO 2	32	w	41,0	27	16,0	65		41,0	47	16,0	66
	PRO 3 **	47	m	47,0		22,0			47,0		22,0	
	PRO 4	39	m	48,0	41	14,0	9		45,0	4	22,0	5
	PRO 5	60	m	45,0	20	0,0	26		45,0	15	2,0	15
	PRO 6	52	m	46,0	21	0,0	24		46,0	40	0,0	17
	PRO 7	56	w	47,0	79	0,0	12		47,0	77	0,0	3
	PRO 8	31	w	44,0	12	5,0	24		44,0	9	5,0	17
	PRO 9	54	w	46,0	50	7,0	36		46,0	52	7,0	34
	PRO 10	48	w	44,0	16	11,0	27		44,0	39	11,0	40
	PRO 11	45	w	47,0	90	0,0	47		47,0	87	0,0	45
	PRO 12	31	w	40,0	3	23,0	24		40,0	10	23,0	17
	PRO 13	30	w	42,0	22	7,0	16		42,0	8	5,0	24
	PRO 14	75	w	46,0	22	0,0	18		46,0	28	0,0	19
	PRO 15	43	m	46,0	30	15,0	53		45,0	47	15,0	59
	PRO 16	42	w	46,0	36	24,0	45		45,0	37	24,0	47
	PRO 17	51	w	43,0	36	15,0	43		43,0	36	15,0	49
	PRO 18	31	w	46,0	15	10,0	25		46,0	31	10,0	43
	PRO 19 *	43	w	46,0	52	16,0	43		46,0	43	13,0	47
	PRO 20	39	w	46,0	8	3,0	11		46,0	11	3,0	26
	MEAN	45,1	14 w	45,2	31,5	10,1	29,5		44,9	33,8	10,4	31,5
	SD			2,2	22,9	8,1	16,0		2,0	22,8	8,4	18,0

\* VAS Daten manuell erhoben, automatische Triggerung defekt.

\*\* VAS Daten fehlerhaft erhoben und nicht verwertbar

Tabelle 7 Stimulationstemperaturen und VAS-Werte fMRI CP/HP links/rechts

Vergleich Stimulationstemperaturen / VAS - Werte in Vortestung und fMRT		
	Test auf Normalverteilung der Differenzwerte mittels Shapiro-Wilk-Test	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Vortestung vs. Scannerphase	Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$	
HP links	$p = 0,002$	$p = 0,018$
VAS HP links	$p = 0,972$	$p = 0,670$
HP rechts	$p = 0,001$	$p = 0,096$
VAS HP rechts	$p = 0,329$	$p = 0,636$
CP links	$p = 0,010$	$p = 0,054$
VAS CP links	$p = 0,236$	$p = 0,372$
CP rechts	$p = 0,001$	$p = 0,074$
VAS CP rechts	$p = 0,092$	$p = 0,372$

Tabelle 8 Vgl. Stimulationstemperatur / VAS-Werte Vortestung vs. fMRI

Vergleich Stimulationstemperaturen / VAS - Werte im fMRT		
	Test auf Normalverteilung der Differenzwerte mittels Shapiro-Wilk-Test	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Testvariablen	Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$	
HP li vs. HP re	$p < 0,001$	$p = 0,059$
CP li vs. CP re	$p < 0,001$	$p = 0,854$
HP li vs. CP li	$p = 0,356$	$p < 0,001$
HP re vs. CP re	$p = 0,334$	$p < 0,001$
VAS HP li vs. VAS HP re	$p = 0,072$	$p = 0,296$
VAS CP li vs. VAS CP re	$p = 0,465$	$p = 0,456$
VAS HP li vs. VAS CP li	$p = 0,070$	$p = 0,763$
VAS HP re vs. VAS CP re	$p < 0,001$	$p = 0,556$

Tabelle 9 Vergleich Stimulationstemperaturen und VAS-Werte während fMRI

## b) Aktivierungen im fMRT

Als für die Schmerzwahrnehmung relevante „Regions of Interest“ (ROI) waren die primären (Brodmann Areale 1, 2, 3) und sekundären (Brodmann Areale 40 und 43) somatosensorischen Kortizes (S1/S2), der anteriore Gyrus cinguli (Brodmann Areal 24 und 32) (ACC), sowie die präfrontalen (Brodmann Areale 9 und 10) (PFC) und insulären (Brodmann Areale 13 und 14) Kortizes (IC) sowie der Thalamus definiert. (Brodmann 1909, Ingvar 1999, Apkarian, Bushnell et al. 2005, Krämer, Lundblad et al. 2007). Als Referenz zur Zuordnung von Koordinaten zu den entsprechenden Hirnregionen diente der „Talairach Atlas of the Human Brain“ (Talairach and Tournoux 1988).

### Kälteschmerz links

Für die Testbedingung Kälteschmerz links fanden sich Aktivierungen im präfrontalen Kortex rechts, im sekundären somatosensorischen Kortex rechts, in der rechten anterioren Inselrinde und dem linken anterioren gyrus cinguli (Tabelle 10 & Abbildung 18).

Aktivierungen - CP links Gruppenanalyse				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
PFC re	33, 44, 22	9,64	12	
S2 re	45, -43, 46	9,32	36	
AIC re	42, 17, 1	7,64	15	
ACC li	-9, 14, 40	7,24	8	
AIC re	30, 23, -2	7,04	3	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	0, 8, 52	8,76	15	Oberhalb von ACC
Brodmann Areal 44	54, 11, 13	8,26	22	Operculum rechts, kein IC
Brodmann Areal 7	-33, -52, 49	7,81	5	
Brodmann Areal 7	21, -70, 43	7,62	5	
Kleinhirn	-39, -58, -35	7,45	9	
Brodmann Areal 19	30, -70, 34	7,21	3	

Tabelle 10 Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz links

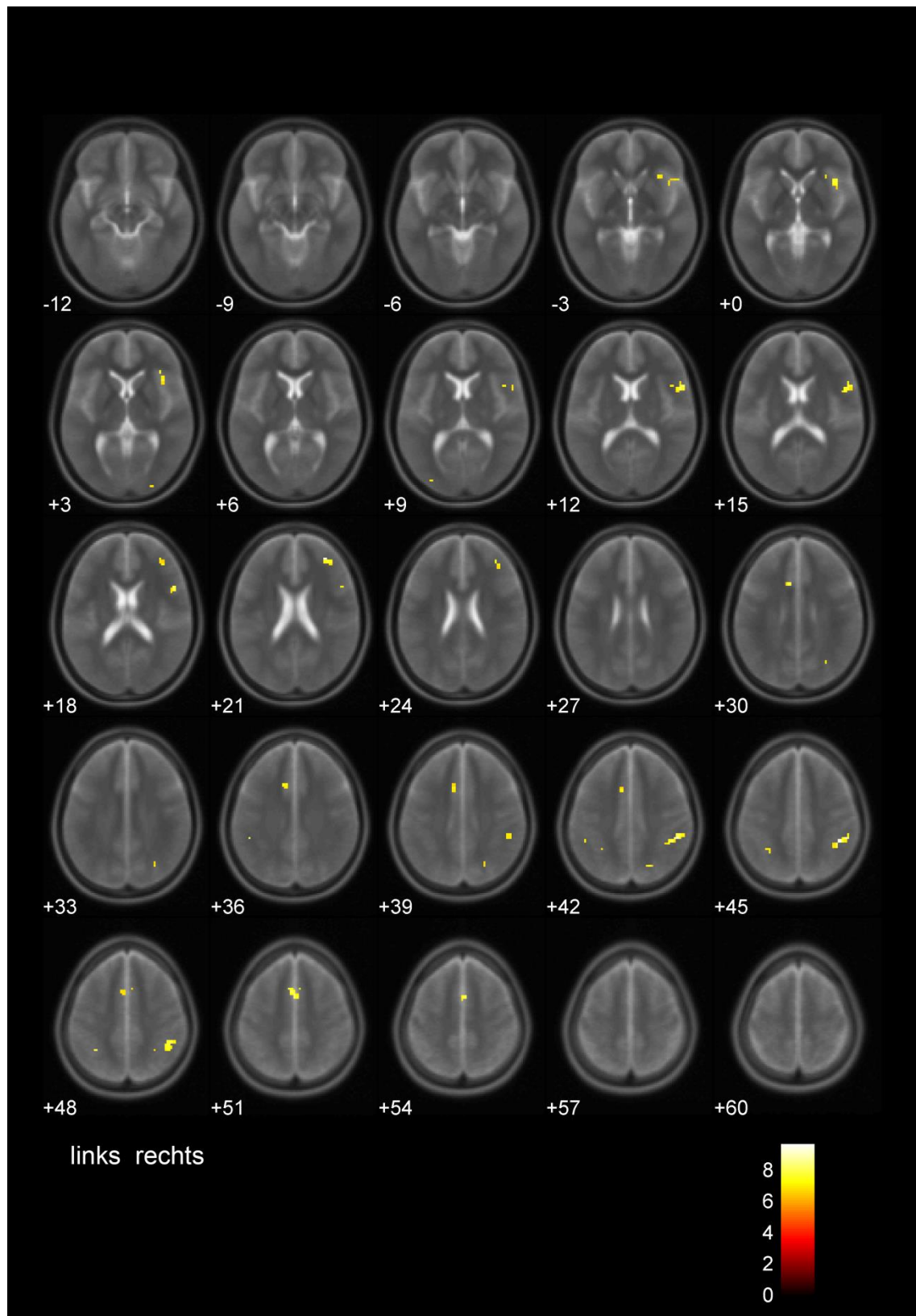


Abbildung 18 Aktivierungen Kälteschmerz links



## Kälteschmerz links mit VAS

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der mittels VAS erfassten, subjektiven Schmerzwahrnehmung der einzelnen Probanden fanden sich Aktivierungen im präfrontalen Kortex rechts, im sekundär somatosensorischen Kortex rechts, im anterioren insulären Kortex rechts und im linken anterioren gyrus cinguli (Tabelle 11 & Abbildung 19).

Aktivierungen - CP links Gruppenanalyse VAS korreliert				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
PFC re	33,44,22	9,95	15	
S2 re	45,-43,46	9,29	36	
AIC re	42,20,1	7,77	11	
ACC li	-9,14,40	7,30	6	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	0, 8, 52	9,10	15	Oberhalb v. ACC, bilateraler Cluster
Brodmann Areal 44	54,11,13	8,60	21	
Brodmann Areal 7	21,-70,43	8,33	12	
Brodmann Areal 7	-33,-52,49	8,30	11	
Kleinhirn	-39,-55,-35	7,87	8	

*Tabelle 11    Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz links mit VAS als Kovariable*

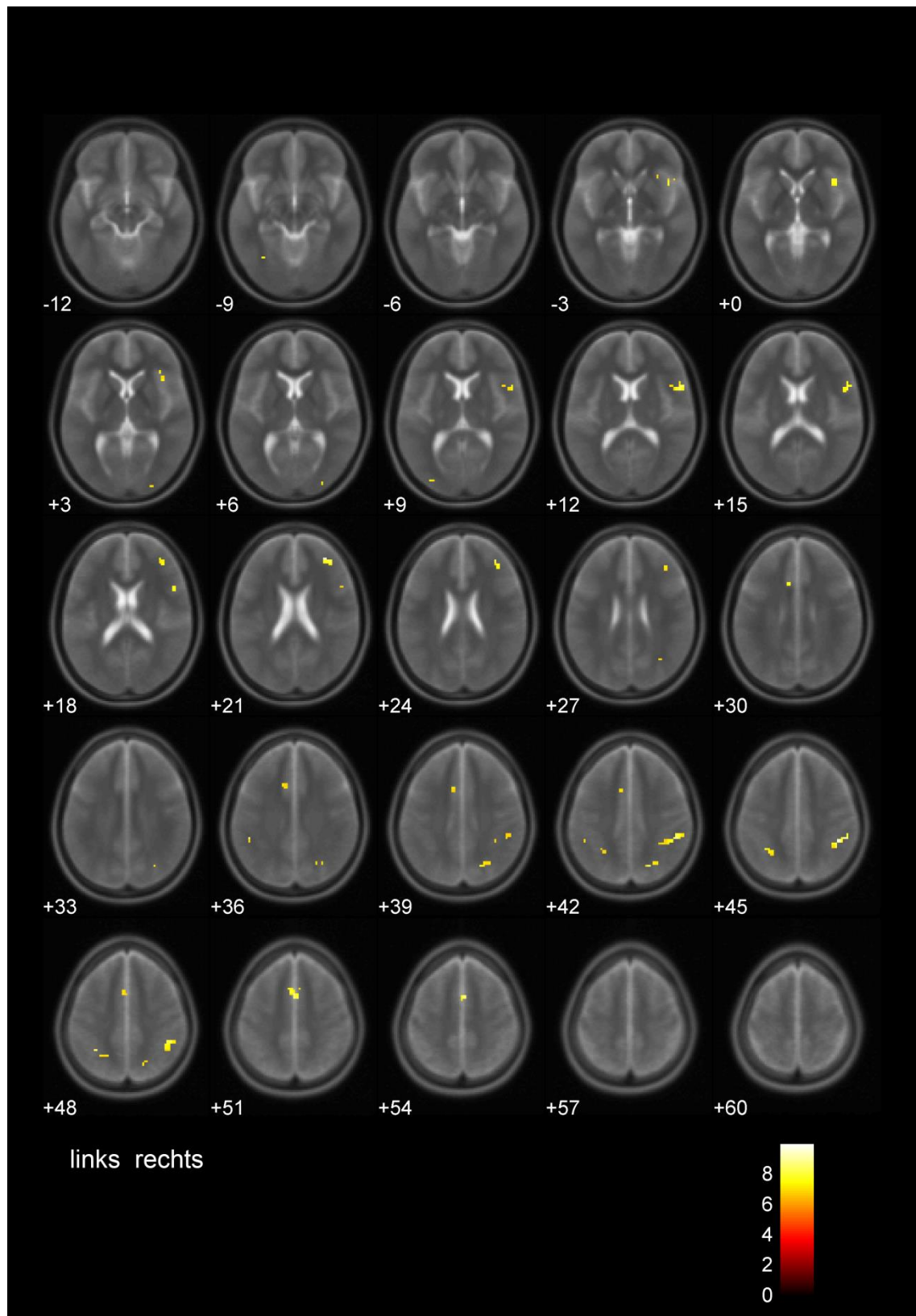


Abbildung 19 Aktivierungen Kälteschmerz links mit VAS als Kovariable

## Kälteschmerz rechts

Für die Testbedingung Kälteschmerz rechts fanden sich Aktivierungen im präfrontalen Kortex rechts, im sekundären somatosensorischen Kortex rechts, in der rechten anterioren Inselrinde und dem rechten anterioren gyrus cinguli (Tabelle 12 & Abbildung 20).

Aktivierungen - CP rechts Gruppenanalyse				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
ACC re	6, 14, 46	10,14	53	
S2 re	54, -37, 40	9,21	18	
AIC re	33, 20, -2	8,87	27	
PFC re	42, 35, 22	8,02	14	
PFC re	45, 8, 34	7,27	4	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	39, 2, 55	8,70	60	
Brodmann Areal 44	51, 8, 16	7,99	15	

*Tabelle 12    Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz rechts*

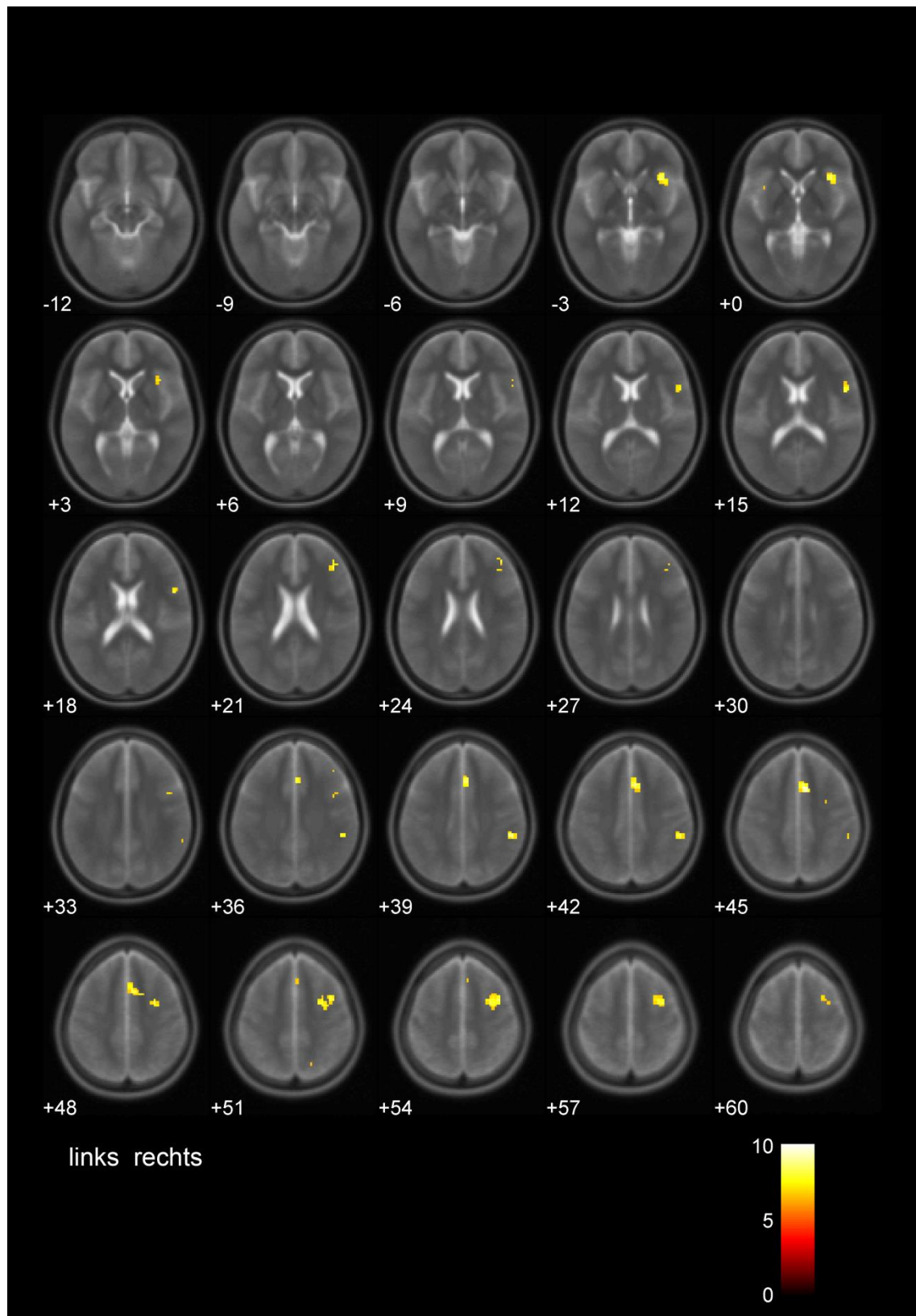


Abbildung 20 Aktivierungen Kälteschmerz rechts

### Kälteschmerz rechts mit VAS

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der mittels VAS erfassten, subjektiven Schmerzwahrnehmung der einzelnen Probanden fanden sich Aktivierungen im präfrontalen Kortex rechts, im sekundären somatosensorischen Kortex rechts, in der rechten anterioren Inselrinde und dem rechten anterioren gyrus cinguli (Tabelle 13 & Abbildung 21).

Aktivierungen - CP rechts Gruppenanalyse VAS korreliert				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
ACC re	9,14,46	10,22	45	
S2 re	54, -37,40	9,36	18	
AIC re	33,20,-2	8,87	24	
PFC re	45,8,34	7,16	3	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	30,-1,49	9,93	59	
Brodmann Areal 46	42,35,22	9,07	15	
Brodmann Areal 44	51,11,16	8,21	16	

*Tabelle 13    Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz rechts mit VAS als Kovariable*

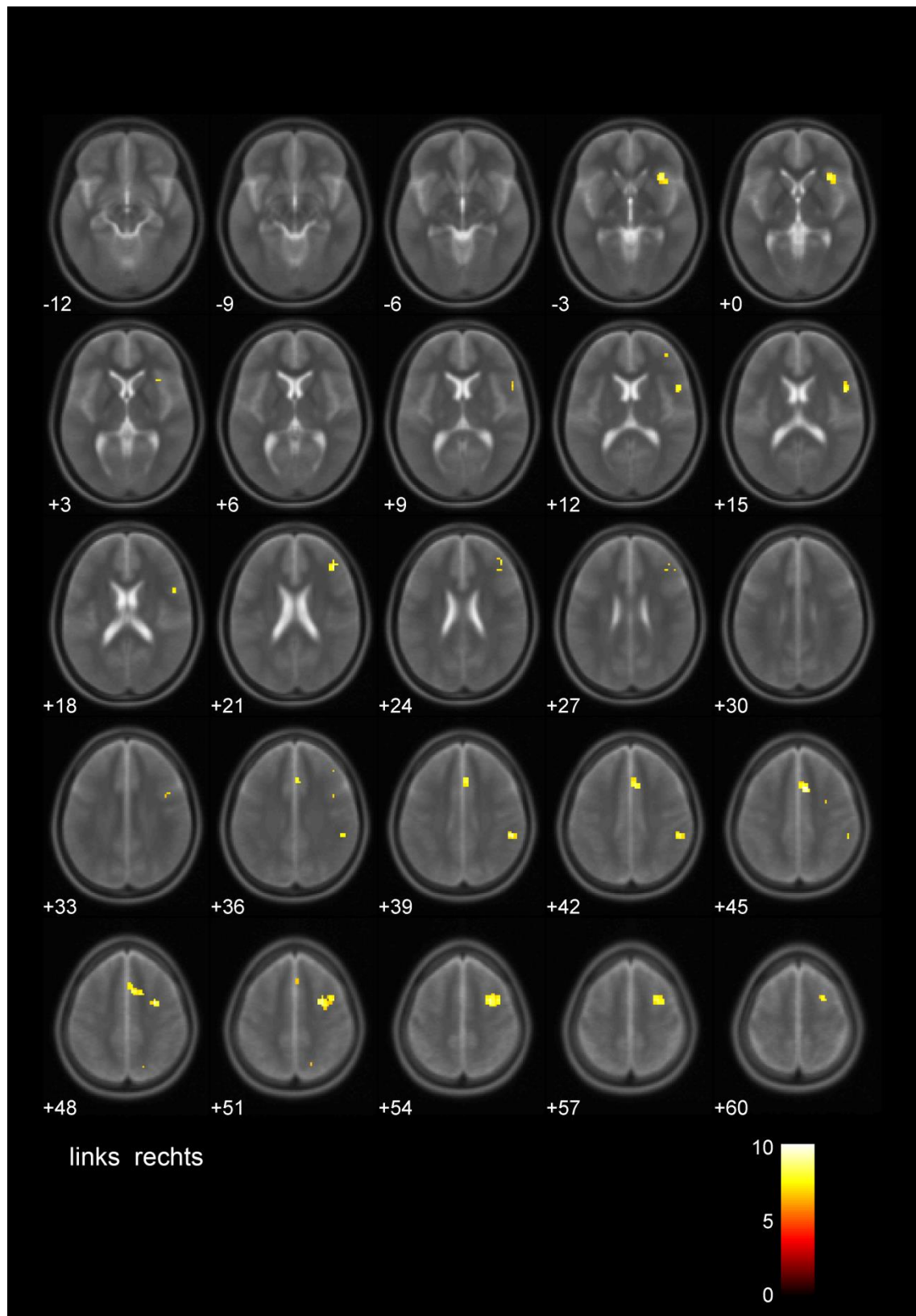


Abbildung 21 Aktivierungen Kälteschmerz rechts mit VAS als Kovariable

## Hitzeschmerz links

Für die Testbedingung Hitzeschmerz links fanden sich Aktivierungen in der linken und rechten anterioren Inselrinde, im linken und rechten anterioren gyrus cinguli, sowie jeweils rechts im präfrontalen und sekundär somatosensorischen Kortex (Tabelle 14 & Abbildung 22).

Aktivierungen - HP links Gruppenanalyse				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
AIC li	-30, 23, 1	10,12	21	
AIC re	33, 23, 1	10,02	25	
PFC re	45, 35, 25	9,41	16	
S2 re	45, -49, 46	7,83	9	
ACC li	-6, 26, 34	7,75	8	
ACC re	9, 20, 31	7,24	4	
S2 re	57, -37, 43	7,03	3	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	0, 8, 49	8,62	58	Cluster umfasst ACC bds.
Brodmann Areal 45	48, 14, 13	8,33	21	Operculum rechts, kein IC
Brodmann Areal 6	33, -1, 55	8,20	13	
Globus Pallidus	-18, 2, 1	8,01	4	

Tabelle 14    Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz links



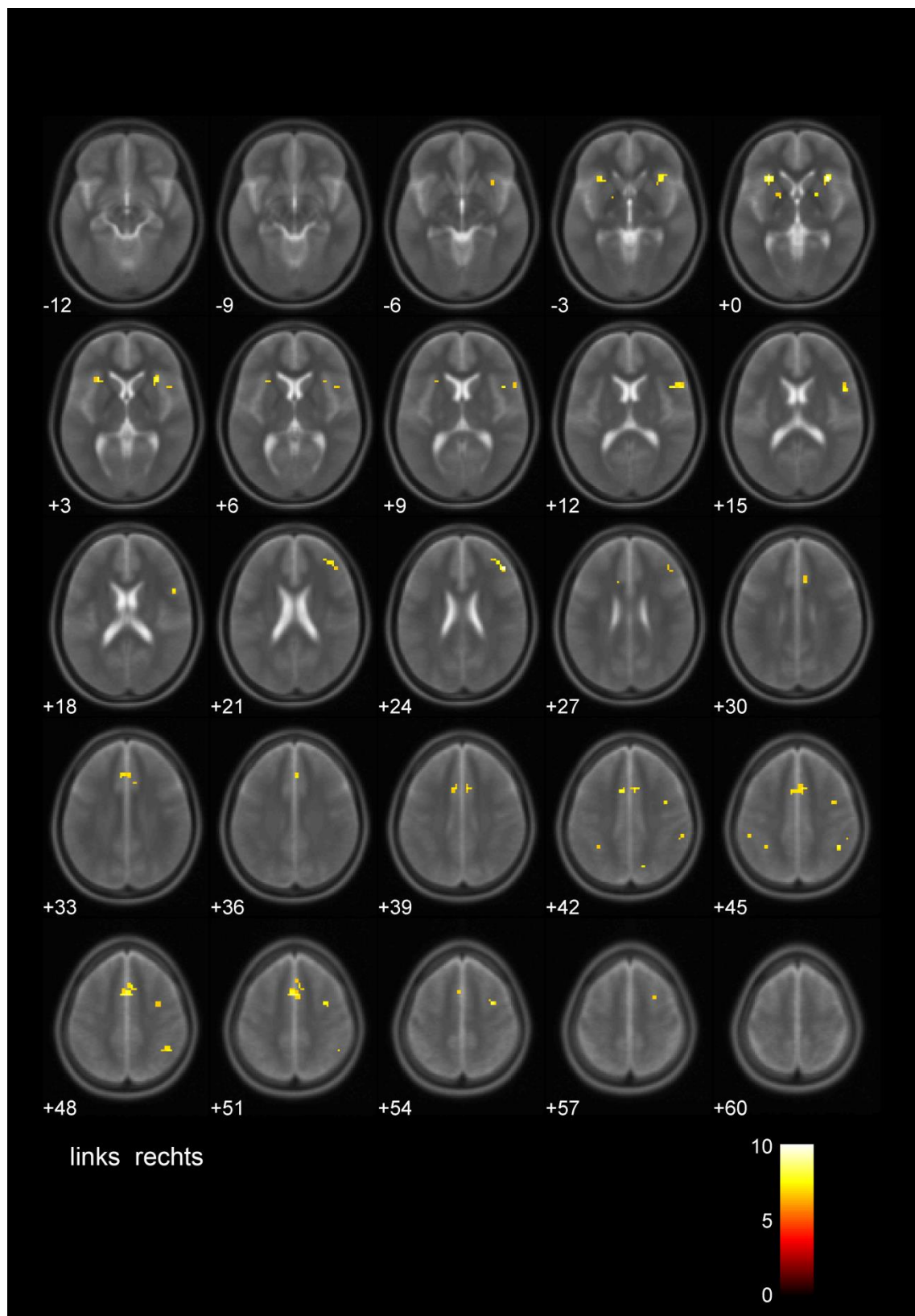


Abbildung 22 Aktivierungen Hitzeschmerz links



## Hitzeschmerz links mit VAS

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der mittels VAS erfassten, subjektiven Schmerzwahrnehmung der einzelnen Probanden fanden sich Aktivierungen in der linken und rechten anterioren Inselrinde, sowie im rechten anterioren gyrus cinguli und im jeweils rechten präfrontalen und sekundär somatosensorischen Kortex. Ein weiterer Cluster mit einem lokalen Maximum im Brodmann Areal sechs reichte in den anterioren Gyrus cinguli beidseits (Tabelle 15 & Abbildung 23).

Aktivierungen - HP links Gruppenanalyse VAS korreliert				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
AIC li	-30,23,1	10,39	23	
AIC re	33,23,1	10,17	67	Cluster umfasst Brodmann Areal 45 rechts
PFC re	45,35,25	9,29	11	
S2 re	45,-49,46	7,88	9	
ACC re	9,26,31	7,76	5	
ACC li	-6,26,34	7,55	3	
ACC re	3,26,37	7,25	4	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	0,8,52	8,39	50	Cluster umfasst ACC beidseits
Globus Pallidus	-18,2,1	8,08	3	
Brodmann Areal 6	33,1,55	7,99	7	
Brodmann Areal 6	39,-1,43	7,47	4	

*Tabelle 15    Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz links mit VAS als Kovariable*

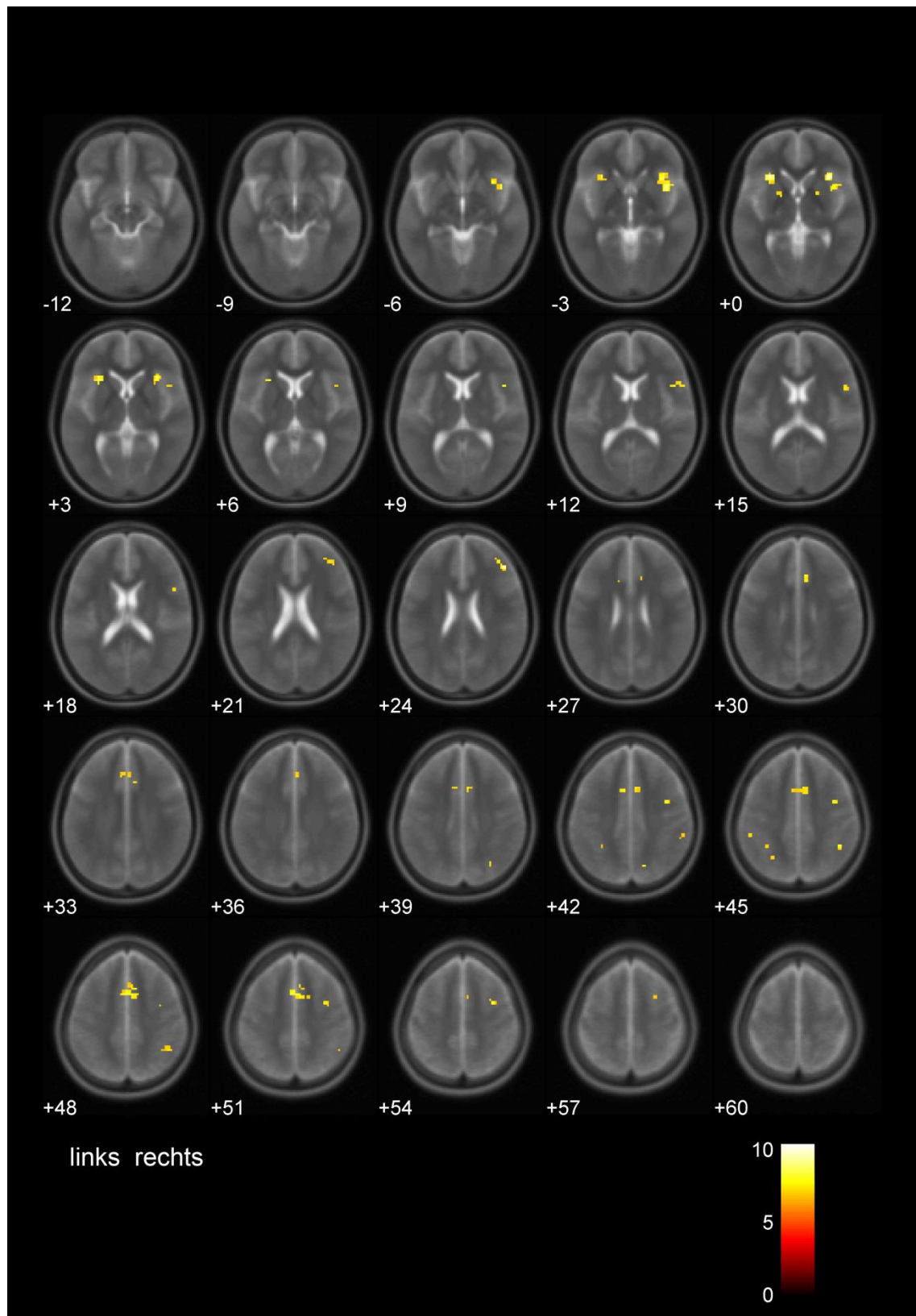


Abbildung 23 Aktivierungen Hitzeschmerz links mit VAS als Kovariable

## Hitzeschmerz rechts

Für die Testbedingung Hitzeschmerz rechts fanden sich Aktivierungen in der rechten und linken anterioren Inselrinde, im rechten präfrontalen Kortex sowie beidseits in den sekundären somatosensorischen Kortizes. Ein weiterer großer Cluster mit lokalen Maxima im Brodmann Areal 6 rechts und im anterioren Gyrus cinguli rechts reichte über die Mittellinie hinaus in die linke Hemisphäre (Tabelle 16 & Abbildung 24).

Aktivierungen - HP rechts Gruppenanalyse				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
ACC re	9, 14, 46	11,92	339	Großer Cluster. Umfasst ACC und Brodmann Areal 6. Lokale Maxima alle rechts. Cluster reicht in linke Hemisphäre.
AIC re	54, 11, 13	9,97	109	Cluster umfasst AIC und Brodmann Areal 44 jeweils rechts
S2 re	42, -49, 46	9,21	39	
PFC re	42, 41, 22	8,26	42	
AIC li	-27, 23, 1	8,64	17	
S2 li	-36, -49, 46	7,52	8	
PFC re	45, 5, 28	7,13	4	
PFC re	36, 47, 13	7,01	4	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Kleinhirn	-42, -58, -32	9,43	20	
Brodmann Areal 7	15, -73, 43	8,45	32	
Brodmann Areal 7	27, -64, 37	7,33	3	
Kleinhirn	-30, -64, -26	7,32	4	

Tabelle 16 Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz rechts

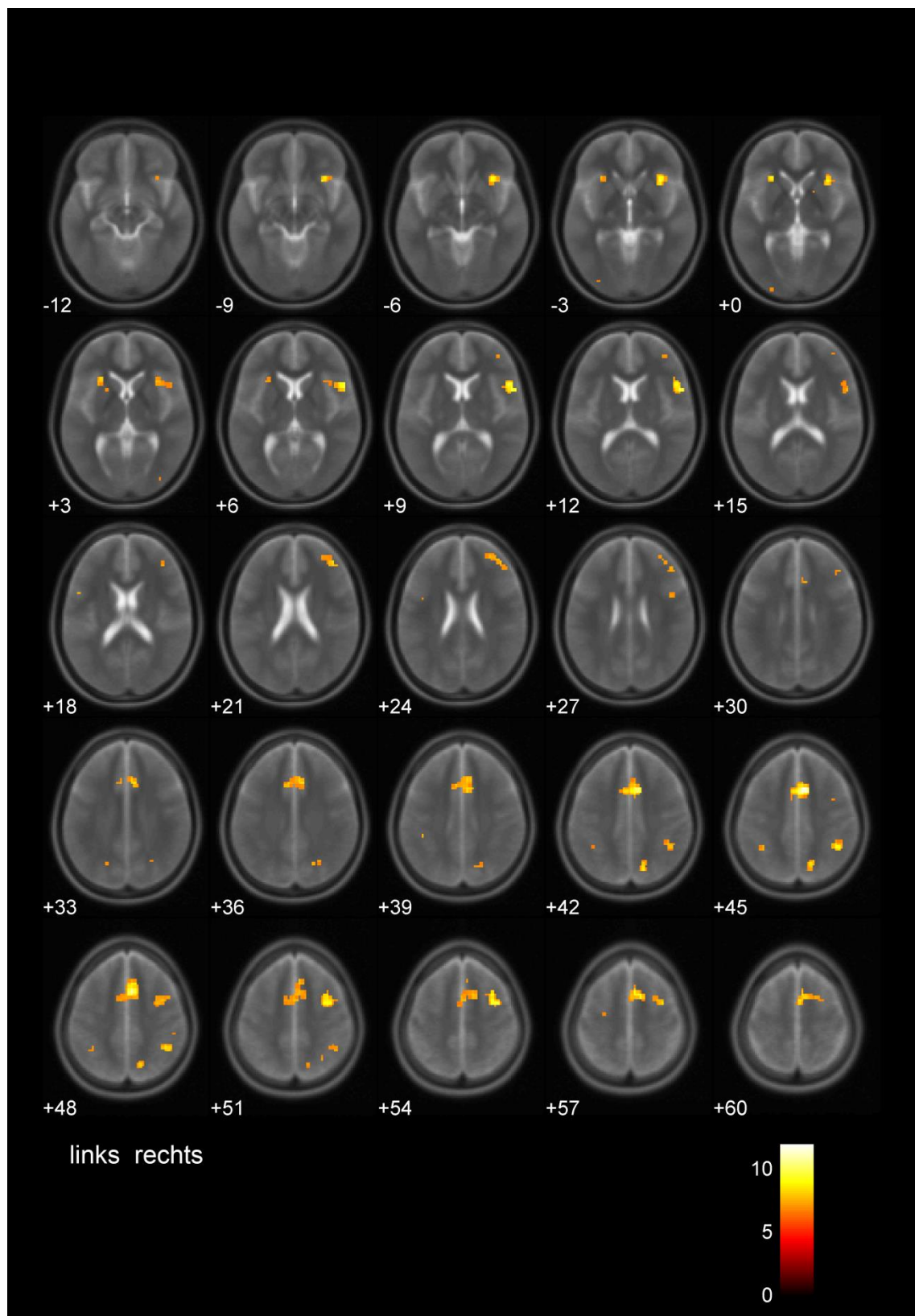


Abbildung 24 Aktivierungen Hitzeschmerz rechts

## Hitzeschmerz rechts mit VAS

Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der mittels VAS erfassten, subjektiven Schmerzwahrnehmung der einzelnen Probanden fanden sich Aktivierungen in der linken und rechten anterioren Inselrinde, dem rechten präfrontalen Kortex und in den sekundär somatosensorischen Kortizes beidseits. Ein weiterer großer Cluster mit lokalen Maxima jeweils rechts im Brodmann Areal 6 sowie im anterioren gyrus cinguli reichte über die Mittellinie hinaus in die linke Hemispähre hinein (Tabelle 17 & Abbildung 25).

Aktivierungen - HP rechts Gruppenanalyse VAS korreliert				
Regions of Interest				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
AIC re	33,20,-2	10,13	48	
S2 re	45,-49,46	9,21	35	
AIC li	-27,23,1	8,43	14	
PFC re	42,41,22	8,05	43	
S2 li	-36,-52,46	7,90	12	
Weitere Aktivierungen				
Lokales Maximum	Koordinate	T-Wert	Clustergröße	Anmerkung
Brodmann Areal 6	6,11,49	11,92	239	Großer Cluster mit drei lokalen, rechtshirnigen Maxima.Cluster umfasst Brodmann Areal 6 & 32. ACC beidseits
Brodmann Areal 44	54,11,10	10,72	47	
Brodmann Areal 6	33,5,52	9,48	58	
Kleinhirn	-42,-58,-32	9,19	15	
Brodmann Areal 7	15,-73,43	8,25	24	
Kleinhirn	30,-49,-32	7,74	4	
Kleinhirn	-30,-64,-26	7,16	3	

*Tabelle 17    Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz rechts mit VAS als Kovariable*

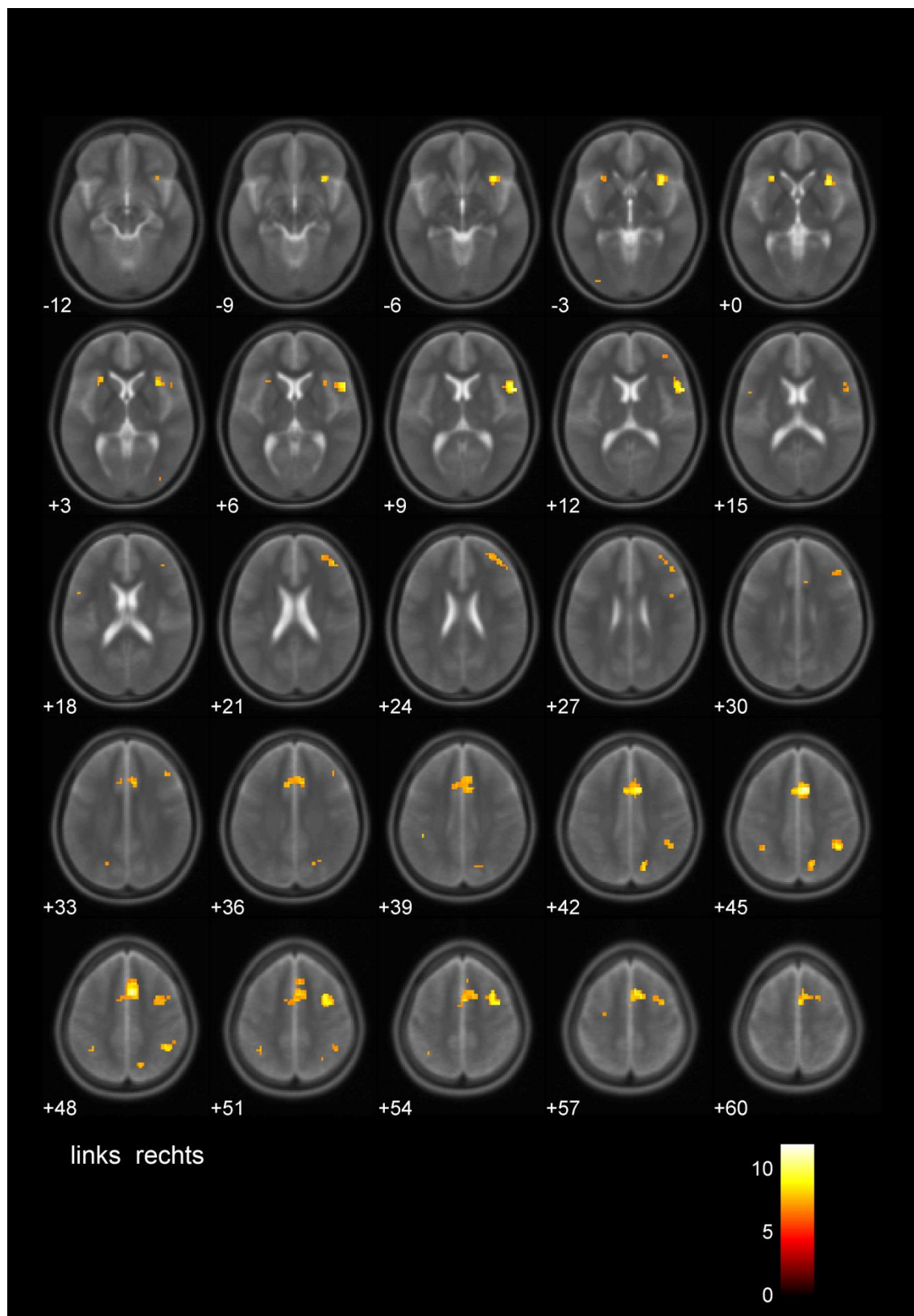


Abbildung 25 Aktivierungen Hitzeschmerz rechts mit VAS als Kovariable

#### IV. 2.3 Lateralisierungsindizes

Lateralisierungsindizes (LIs) wurden zunächst für jede Testbedingung und für jeden der 20 Probanden aus der Summe der aktivierten Voxel in AIC, ACC, PFC und S2 gebildet. Hierbei ergaben sich folgende Ergebnisse (Tabelle 18):

##### Kälteschmerz links – Einzelanalyse:

Für die Testbedingung Kälteschmerz links bestanden innerhalb des o.g. Netzwerkes bei 13 Probanden Hinweise auf eine Lateralisierung nach rechts (65%) und bei einem Probanden auf eine Lateralisierung nach links (5%). Bei zwei Probanden ließ sich keine Tendenz zu einer Hemisphäre abgrenzen (10%). Bei vier Probanden fanden sich keine überschwelligen Aktivierungen (20%).

##### Kälteschmerz rechts – Einzelanalyse:

Für die Testbedingung Kälteschmerz rechts bestanden innerhalb des o.g. Netzwerkes bei 12 Probanden Hinweise auf eine Lateralisierung nach rechts (60%). Bei drei Probanden ließ sich keine Tendenz zu einer Hemisphäre abgrenzen (15%). Bei keinem Probanden bestanden Hinweis auf eine Lateralisierung nach links. Bei fünf Probanden fanden sich keine überschwelligen Aktivierungen (25%).

##### Hitzeschmerz links – Einzelanalyse:

Für die Testbedingung Hitzeschmerz links bestanden innerhalb des o.g. Netzwerkes bei 12 Probanden Hinweise auf eine Lateralisierung nach rechts (60%) und bei zwei Probanden auf eine Lateralisierung nach links (10%). Bei sechs Probanden fanden sich keine überschwelligen Aktivierungen (30%).

##### Hitzeschmerz rechts – Einzelanalyse:

Für die Testbedingung Hitzeschmerz rechts bestanden innerhalb des o.g. Netzwerkes bei 13 Probanden Hinweise auf eine Lateralisierung nach rechts (65%) und bei einem Probanden auf eine Lateralisierung nach links (5%). Bei einem Probanden ließ sich

keine Tendenz zu einer Hemisphäre abgrenzen (5%). Bei fünf Probanden fanden sich keine überschwelligen Aktivierungen (25%). Für Einzelheiten siehe Tabelle 18.

Laterality Index											
Summe der aktivierten Voxel in AIC, ACC, PFC, S2 links vs. rechts											
-1 = komplett rechts, 1 = komplett links											
Rechts dominant $R < -0,20$ Indifferent $-0,20 \leq I \leq 0,20$ Links dominant $L > 0,20$											
Proband	CP links			CP rechts			HP links			HP rechts	
1	-1	R		-0,79	R		0	keine Aktivierungen		-0,92 *	R
2	0	keine Aktivierungen		0,18	I		-0,63	R		0	I
3	-0,76	R		-1	R		0	keine Aktivierungen		-0,77	R
4	0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen
5	-0,21	R		0,12 *	I		-0,58	R		-0,33 *	R
6	0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen		0,61	L
7	-1	R		-1	R		-0,60 *	R		-0,53	R
8	1	L		0	keine Aktivierungen		0,36	L		0	keine Aktivierungen
9	-0,81	R		-0,34 *	R		0	keine Aktivierungen		-1	R
10	0,05	I		-0,55	R		0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen
11	-1	R		-1	R		-1	R		-0,76	R
12	-0,46	R		-0,39 *	R		-0,55 *	R		-0,34	R
13	-0,97	R		0	keine Aktivierungen		-0,41	R		-0,38	R
14	-0,64 *	R		-0,89	R		-1	R		-0,68	R
15	-0,01	I		-0,76	R		-0,89	R		-0,89 *	R
16	-0,23	R		0,13	I		1	L		-0,90 *	R
17	-0,53	R		-1	R		-0,69	R		0	keine Aktivierungen
18	-1	R		-1	R		-1	R		0	keine Aktivierungen
19	-1	R		-1	R		-0,56	R		-1	R
20	0	keine Aktivierungen		0	keine Aktivierungen		-1	R		-0,33	R

\* sehr große Cluster

Tabelle 18 Lateralisierungsindizes Einzelanalysen CP li / CP re / HP li / HP re



In der Gruppenanalyse wurden für jede der vier Testbedingungen (je mit und ohne VAS als Kovariable) LIs errechnet für die Summe aller supratentoriell aktivierten Voxel in einer Hemisphäre, für die Summe der aktivierten Voxel in AIC, ACC, PFC und S2 zusammen, sowie für die aktivierten Voxel innerhalb der einzelnen ROI (Tabelle 19 & Tabelle 20):

#### Kälteschmerz links:

Für die Testbedingung Kälteschmerz links mit und ohne VAS als Kovariable gab es Hinweise auf eine Lateralisierung nach links im ACC. Alle übrigen LIs deuteten auf eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre hin.

#### Kälteschmerz rechts:

Für die Testbedingung Kälteschmerz rechts mit und ohne VAS als Kovariable deuteten alle LIs auf eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre hin.

#### Hitzeschmerz links:

Für die Testbedingung Hitzeschmerz links bestand im AIC trotz einer geringen Tendenz nach rechts keine eindeutige Lateralisierung. Unter Berücksichtigung der VAS als Kovariable fanden sich Hinweise auf eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre. Die aktivierten Voxel im ACC formten einen über die Mittellinie reichenden, bilateralen Cluster. Der errechnete Lateralisierungsindex wies ohne VAS eine Tendenz nach links, mit VAS als Kovariable eine Tendenz nach rechts auf, jeweils ohne eindeutige Lateralisierung. Die übrigen LIs deuteten auf eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre hin.

#### Hitzeschmerz rechts:

Für die Testbedingung Hitzeschmerz links formten die aktivierten Voxel im ACC einen über die Mittellinie reichenden, bilateralen Cluster. Da alle lokalen Maxima in der rechten Hemisphäre lokalisiert waren, wies der LI im ACC auf eine Lateralisierung

nach rechts hin. Alle übrigen LIs deuteten auf eine Lateralisierung in die rechte Hemisphäre hin.

Laterality Index - Gruppenanalyse								
Summe der aktivierten Voxel -1 = komplett rechts, 1 = komplett links Rechts dominant $R < -0,20$ Indifferent $-0,20 \leq I \leq 0,20$ Links dominant $L > 0,20$								
ROI	CP links		CP rechts		HP links		HP rechts	
Gesamte Hemisphäre	-0,55	R	-1	R	-0,21 *	R	-0,84 *	R
$\Sigma$ AIC, ACC, PFC, S2	-0,78	R	-1	R	-0,22 *	R	-0,82 *	R
AIC	-1	R	-1	R	-0,09	I	-0,52	R
ACC	1	L	-1	R	0,08 *	I	-1 *	I
PFC	-1	R	-1	R	-1	R	-1	R
S2	-1	R	-1	R	-1	R	-0,66	R

\* Lokales Maximum links bzw. rechts, aber bilaterale(r) Cluster

Tabelle 19 LIs Gruppenanalyse CP li / CP re / HP li / HP re

Laterality Index - Gruppenanalyse VAS korreliert								
Summe der aktivierten Voxel -1 = komplett rechts, 1 = komplett links Rechts dominant $R < -0,20$ Indifferent $-0,20 \leq I \leq 0,20$ Links dominant $L > 0,20$								
ROI	CP links		CP rechts		HP links		HP rechts	
Gesamte Hemisphäre	-0,61 *	R	-1	R	-0,33 *	R	-0,86 * **	R
$\Sigma$ AIC, ACC, PFC, S2	-0,82	R	-1	R	-0,36 *	R	-0,66 ***	R
AIC	-1	R	-1	R	-0,32	R	-0,55	R
ACC	1	L	-1	R	-0,13 *	I	-1 * **	I
PFC	-1	R	-1	R	-1	R	-1	R
S2	-1	R	-1	R	-1	R	-0,49	R

\* Lokales Maximum links bzw. rechts, aber bilaterale(r) Cluster

\*\* Cluster umfasst ACC beidseits, Brodman Areal 6 beidseits. Lokale Maxima alle rechts.

\*\*\* LI ohne ACC [siehe \*\*]. [Mit ACC wäre LI = -0,78 = R Cave: Überschätzt Lateralisierung nach rechts]

Tabelle 20 LIs Gruppenanalyse CP li / CP re / HP li / HP re mit VAS als Kovariable

# V. Diskussion

## V. 1. Somatosensorischer Kortex, posteriore Inselrinde

Bei der Schmerzverarbeitung im menschlichen Gehirn handelt es sich um ein multidimensionales Phänomen (Brooks and Tracey 2007). Das subjektive Schmerzempfinden basiert auf der Integration von sensorischen, affektiven und homöostatischen Informationen (Craig 2003). Die physiologische Schmerzwahrnehmung ist das bewusste Empfinden des nozizeptiven Input, das maßgeblich von Erinnerungen, persönlichen Erfahrungen und emotionalen wie kognitiven Faktoren beeinflusst wird (Tracey and Mantyh 2007). Die rein sensorisch diskriminative Komponente der Schmerzwahrnehmung liefert Informationen über die Lokalisation und die Intensität eines Stimulus und ist somit die Grundlage einer angemessenen Verhaltensanpassung, um mögliche Verletzungen zu vermeiden (Brooks, Zambreanu et al. 2005). Traditionell wurde angenommen, dass dieser Aspekt der Schmerzwahrnehmung durch ein „laterales Schmerzsystem“ gewährleistet wird, dem zu Folge die sensorischen Informationen durch den lateralen Tractus spinothalamicus auf den ventralen, posterolateralen Thalamuskern projizieren und von dort den primären somatosensorischen Kortex (S1) erreichen (Kenshalo Jr, Chudler et al. 1988). Die Diskussion um die Rolle des S1 begann bereits Anfang des 20. Jahrhunderts, als in einer Studie eine intakte Schmerzwahrnehmung nach einer Schädigung in S1 beschrieben wurde (Head and Holmes 1911). Sie dauert bis heute an. Die gemäß der oben genannten Theorie zu erwartenden Ergebnisse mit einer deutlichen und somatotopisch gegliederten Aktivierung bei Schmerzreizen im kontralateralen somatosensorischen Kortex waren jedoch in vielen bildgebenden Studien des menschlichen Gehirns inkonsistent (Derbyshire, Jones et al. 1997, Bushnell, Duncan et al. 1999, Coghill, Sang et al. 1999, Tolle, Kaufmann et al. 1999, Kanda, Nagamine et al. 2000, Bornhovd, Quante et al. 2002, Maihofner, Kaltenhauser et al. 2002, Bingel, Quante et al. 2003). In einem Versuchsaufbau von Petrovic et al. beispielsweise, wo mittels Kälte-Drucktest gezielt nach entsprechenden Aktivierungen gesucht wurde, ließ sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikant erhöhte Aktivität in S1 nachweisen (Petrovic, Petersson et al. 2002). Eine Metaanalyse aus einer Vielzahl von bildgebenden Studien aus den Jahren 1991 bis 2011, die die Wahrscheinlichkeit einer Aktivierung eines bestimmten Hirnareals als Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus untersuchte, kam zu dem Schluss, dass es Hinweise auf eine Beteiligung von S1 in der Verarbeitung einiger Aspekte der Nozizeption gibt

(Duerden and Albanese 2013). Häufiger jedoch wurden Aktivierungen in den bilateralen sekundär somatosensorischen Kortexen beschrieben (Ploner, Schmitz et al. 1999, Peyron, Laurent et al. 2000, Treede, Apkarian et al. 2000, Ferretti, Babiloni et al. 2003). Auch in unserer Studie wurden unter allen Testbedingungen Aktivierungen in S2 (s.u.) nachgewiesen. Aktivierungen in S1 fanden sich nicht.

In den letzten Jahren wurde zunehmend eine alternative Organisation der zentralnervösen Verarbeitung der Schmerzwahrnehmung postuliert, die schmerz- und temperaturspezifische Neurone in der Lamina I des Rückenmarks beschreibt (Blomqvist, Zhang et al. 2000): Durch ubiquitär vorhandene Nozizeptoren generierte Impulse gelangen über A $\delta$ - und C-Fasern zur Lamina I in der grauen Substanz des Rückenmarks (Craig 2000). Über das Lamina I spinothalamokortikale System erreichen die Signale die basalen, und über den Nucleus parabrachialis in der Formatio reticularis die posterioren Anteile des ventromedialen Thalamus (Kapitel I.2. Abbildung 1). Von beiden Thalamuskerngebieten aus scheint eine direkte Verbindung zur jeweils ipsilateralen posterioren Inselrinde zu bestehen (Schmahmann and Leifer 1992, Blomqvist, Zhang et al. 2000, Craig, Chen et al. 2000, Craig 2002, Craig 2009). Umgekehrt führte in einer Studie elektrische Stimulation der posterioren Inselrinde zur Wahrnehmung von Schmerzen und Temperatureindrücken in der kontralateralen Körperhälfte (Ostrowsky, Magnin et al. 2002). Zusammengefasst scheinen sowohl thermische als auch schmerzhafte Reize zu Aktivierungen in der posterioren Inselrinde in der jeweils kontralateral zur Seite des Stimulus gelegenen Hemisphäre zu führen (Bingel, Quante et al. 2003, Brooks, Zambreanu et al. 2005, Cauda, Costa et al. 2012).

Hinsichtlich schmerzhafter thermischer Stimuli fand eine Arbeitsgruppe Hinweise auf eine somatotopische Gliederung innerhalb der posterioren Inselrinde jeweils kontralateral zu der gereizten Körperhälfte: Die Aktivierung nach Stimulation im Gesicht erfolgte im Vergleich zur Stimulation an Hand und Fuß in weiter frontal gelegenen Anteilen der posterioren Inselrinde. Die Aktivierungen für Hand und Gesicht lagen in weiter lateral gelegenen Anteilen als die für Fuß (Brooks, Zambreanu et al. 2005). Andere Studien kamen bei der Untersuchung akuter Schmerzreize an Haut und in Muskeln zu vergleichbaren Ergebnissen (Henderson, Gandevia et al. 2007, Henderson, Rubin et al. 2011). Diese somatotopische Gliederung erscheint hinsichtlich der postulierten Funktion der posterioren Inselrinde sinnig: Für beide insulären Kortexen ist eine rostrokaudale Unterteilung in einen anterioren und einen posterioren Cluster, die sich auch histologisch abgrenzen lässt (Raichle and Snyder 2007), mit jeweils unterschiedlichen Verbindungen und Funktionen beschrieben (Cauda, Costa et al.

2012, Cerliani, Thomas et al. 2012). In einer Studie wird zusätzlich noch zwischen einer dorsal anterioren bis mittleren und einer ventralen anterioren Region unterschieden (Deen, Pitskel et al. 2011). Die (dorsale) posteriore Inselrinde ist vor allem mit den gleichseitigen motorischen, somatosensorischen und temporalen Kortizes verbunden (Taylor, Seminowicz et al. 2009, Cauda, D'Agata et al. 2011). Sie scheint mit diesen ein Netzwerk zu bilden, das in der sensomotorischen Integration von Informationen bedeutsam ist (Cauda, Costa et al. 2012). Die Verbindung mit den somatosensorischen und motorischen Kortizes deutet für die posteriore Inselrinde auf die eher deskriptive Funktionen der räumlichen Auflösung und anatomischen Zuordnung, sowie die Aufgabe der Initiation einer entsprechend motorischen Reaktion hin (Bingel, Lorenz et al. 2004, Peyron, Schneider et al. 2004, Apkarian, Bushnell et al. 2005, Albanese, Duerden et al. 2007, Peltz, Seifert et al. 2011).

In unserer Studie bestanden keine Aktivierungen in den primären somatosensorischen Kortizes (s.o.). Für die sekundären somatosensorischen Kortizes fanden wir rechtslateralisierte Aktivierungen: Kälteschmerz links wie rechts zogen ausschließlich Aktivierungen der rechten S2 nach sich, gleiches galt für die Testbedingung Hitzeschmerz links. Rechtsseitig applizierter Hitzeschmerz führte zu bilateraler, aber rechts betonter Aktivität in S2. Dies mag im Rahmen der Schmerzwahrnehmung hinweisgebend sein für eine ebenfalls enge funktionelle Verknüpfung der S2 mit der anterioren Inselrinde, dem anterioren Gyrus cinguli und dem präfrontalen Kortex, für die ebenfalls in diesem Zusammenhang eine Rechtslateralisierung beschrieben ist (s.u.). Passend hierzu wurde in einer fMRI-Studie nachgewiesen, dass die S2 während schmerzhafter Stimulation funktionell enger mit den AIC als mit den PIC verknüpft sind, nicht aber während nicht schmerzhafter Temperaturreize (Peltz, Seifert et al. 2011). In einer anderen Studie wurden starke Verbindungen hinsichtlich struktureller und funktioneller resting state Konnektivität zwischen PIC und S2 beidseits nachgewiesen (Wiech, Jbabdi et al. 2014). Dies kann hinweisgebend sein auf eine unterschiedliche Rolle der S2 in der kortikalen Verarbeitung von Temperatur- und Schmerzreizen.

Für keine der Testbedingungen ließen sich bei unseren Probanden in den Gruppenanalysen Aktivität in der rechten oder linken posterioren Inselrinde nachweisen. Eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Aktivierungen liefert eine 2014 veröffentlichte Läsionsstudie, in der sowohl Patienten mit links- als auch mit rechtshirnigen Infarkten der posterioren Inselrinde mittels quantitativ sensorischer Testung untersucht wurden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass der posterioren Inselrinde eine essentielle Rolle in der Wahrnehmung nicht schmerzhafter

Temperaturen der kontraläsionalen Körperhälfte zukommt. Für die Verarbeitung schmerzhafter Reize wurde nur eine Mitbeteiligung hinsichtlich der räumlichen Auflösung des Stimulus postuliert (Baier, zu Eulenburg et al. 2014). Frühere bildgebende Studien lieferten bereits ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Verarbeitung nicht schmerzhafter (Craig, Chen et al. 2000) und schmerzhafter thermischer Stimuli in der posterioren Inselrinde (Bingel, Quante et al. 2003), (Brooks, Zambreanu et al. 2005). In unserem Versuchsaufbau applizierten wir den Probanden schmerzhafte thermische Stimuli im Wechsel mit einer neutralen Temperatur (Baseline 32°C) während der Ruhephasen. Es ist zu postulieren, dass der neutrale Temperaturreiz während der Ruhe-Phase zu schwach war, um eine Aktivierung in der PIC auszulösen.

## V. 2. Rechtslateralisierung der Schmerzverarbeitung

Der Fokus unserer Studie lag auf der subjektiven Schmerzwahrnehmung und der Frage, ob ein schmerzhafter Stimulus unabhängig vom Ort der Reizung eine rechtslateralisierte kortikale Aktivität nach sich zieht. Die reflektierte Auseinandersetzung mit einem Schmerzereignis setzt drei Dinge voraus: Zunächst muss das betroffene Individuum sich seiner selbst als fühlendes Wesen bewusst sein. Es muss ein salientes Ereignis als solches bewusst wahrnehmen können. Und schließlich muss das Individuum in einer solchen Situation über ein Verständnis für die ablaufende Interaktion seines "Selbst" mit dem aktuellen Ereignis verfügen (Frith, Perry et al. 1999). Es wird angenommen, dass die Basis des Bewusstseins und der subjektiven Auseinandersetzung und Bewertung mit allen interozeptiven Informationen, die die jeweils kontralateral zum Ort des Stimulus gelegene posteriore Inselrinde erreichen, in einer posterior-zu-anterior Integration dieser Informationen innerhalb der Inselrinde zu finden ist. Als Ergebnis dieser Integration werden alle subjektiven, salienten und homöostatisch relevanten Eindrücke („subjective feelings from the body“) in der anterioren Inselrinde repräsentiert. Hierbei scheinen in der anterioren Inselrinde rechts überwiegend aktivierende, anregende, mit Energieverbrauch assoziierte, sympathisch vermittelte Informationen repräsentiert zu werden. In der linken anterioren Inselrinde scheinen mit Ruhe und Energieeinsparung in Verbindung stehende, parasympathisch vermittelte Informationen primär repräsentiert zu werden (Craig 2009). Da Schmerz eine mögliche Schädigung des Organismus bedeutet, erregt er umgehend Aufmerksamkeit und induziert eine Reaktion. Neben einer ersten, häufig

unbewusst ablaufenden motorischen Reaktion ist vor allem die Einordnung des Schmerzereignisses hinsichtlich der Relevanz für die aktuelle Situation und für die Planung einer gegebenenfalls notwendigen Verhaltensänderung von Nöten (Wiech and Tracey 2013). Diese Aufgabe wurde bereits seit Längerem kortikal einem Netzwerk aus PFC, ACC und AIC zugeschrieben (Apkarian, Bushnell et al. 2005). Vor diesem Hintergrund sollte bei der Wahrnehmung akuter Schmerzen eine überwiegende Aktivierung in und um den rechts anterioren insulären Kortex nachzuweisen sein, unabhängig von der Seite der Reizung.

In unserer Studie zeigten sich bei Kälteschmerz unabhängig von der Seite der Stimulation Aktivierungen der jeweils rechten AIC, PFC und S2 ohne Korrelat in der kontralateralen Hirnhälfte sowie ipsilaterale Aktivierungen des ACC. Die Ergebnisse unterschieden sich teilweise, obwohl Hitze und Kälte von den Probanden links wie rechts gleichermaßen unangenehm bewertet wurden, von denen bei der Testbedingung Hitzeschmerz: Hier fanden sich bei Reizung links wie rechts jeweils beidseitige, diskret rechtsbetonte Aktivierungen der AIC. S2 wurde bei Hitzeschmerz links nur kontralateral rechts aktiviert, bei Hitzeschmerz rechts folgte eine beidseitige, rechtsbetonte Aktivierung von S2. Bei Hitzeschmerz links fanden wir ohne Berücksichtigung der VAS Aktivierungen beidseits im ACC. In der VAS-korrelierten Gruppenanalyse zeigten sich Aktivierungen nur im rechten ACC. Weiter ließ sich ein größerer Cluster mit lokalem Maximum im Brodmann Areal 6 nachweisen, der beidseits in den anterioren Gyrus Cinguli reichte. Ähnlich bestanden für Hitzeschmerz rechts ohne VAS eine Aktivierung im rechten ACC und VAS-korreliert ein beidseits in den ACC reichender Cluster mit lokalem Maximum im Brodmann Areal 6. Wie auch bei der Testbedingung Kälteschmerz zog Hitzeschmerz unabhängig von der Seite der Reizung eine Aktivierung im rechten PFC nach sich.

Symonds et al. wählten 2006 ein ähnliches Studiendesign wie wir in unserer Studie: In deren Studie wurden bei neun rechtshändigen Probanden mittels elektrisch vermitteltem Schmerzreiz links und rechts am Zeigefinger im Seitenvergleich die kortikalen Aktivierungen untersucht: Die Arbeitsgruppe beschrieb ähnlich zu unseren Ergebnissen bei Hitzeschmerz bilaterale Aktivierungen der AIC, jedoch ohne Lateralisierungstendenz nach rechts, sowie deutlich rechtslateralisierte Aktivierungen in Teilen des PFC und ACC unabhängig von der Seite der Stimulation (Symonds, Gordon et al. 2006).

In unserer Studie konnte mit 20 gesunden, rechtshändigen Teilnehmern eine relativ hohe Probandenzahl erreicht werden. In einer Vielzahl von bildgebenden Studien der

vergangenen Jahre konnte im Schnitt auf nur 12,5 Probanden zurückgegriffen werden, was die Aussagekraft vieler Studien limitierte (Duerden and Albanese 2013). Mit Metaanalysen kann diesem Umstand begegnet werden. So wurden von Duerden et al. ein Vielzahl von bildgebenden Studien zwischen 1991 und 2011 zusammengefasst und auf verschiedene Fragestellungen hin untersucht: Als erstes wurde errechnet, dass auf jedwede Art eines schmerzhaften Stimulus (Temperatur, Druck, etc. Reizung an Muskel, Haut, etc. links / rechts) kortikale Aktivierungen der rechten anterioren Inselrinde und des anterioren Gyrus cinguli am wahrscheinlichsten sind. Zusätzlich wurden in dieser ungefilterten Darstellung in absteigender Reihenfolge die linke anteriore Inselrinde sowie die bilateralen, sekundär somatosensorischen präfrontalen und zuletzt primären somatosensorischen Kortex (jeweils rechts wahrscheinlicher als links) als wahrscheinliche Orte einer kortikalen Aktivierung auf Schmerzreiz errechnet (Duerden and Albanese 2013). Dies deckt sich im Wesentlichen mit unseren Beobachtungen von bilateralen, aber rechts lateralisierten Aktivierungen bei der Testbedingung Hitzeschmerz unabhängig von der Seite der Stimulation.

Das zentrale Nervensystem ist kontinuierlich internen und extrakorporalen Reizen ausgesetzt. Es ist eine vordringliche Aufgabe des Gehirns, aus dieser Flut an Informationen die homöostatisch relevanten herauszufiltern. Diese Aufgabe wird als „salience detection“ bezeichnet. Seeley et al. postulierten hierfür 2007 in einer fMRT-Studie erstmalig ein kortikales Netzwerk (salience detection network / SDN) bilateral gruppiert um die dorsalen Anteile des ACC (bei manchen Autoren bereits als mittlerer Gyrus cinguli bezeichnet (Menon and Uddin 2010)) und den insulären und Teile des präfrontalen Kortex mit Verbindungen vor allem zu subkortikalen Strukturen und dem limbischen System (Seeley, Menon et al. 2007). Das Verarbeiten salienter Informationen läuft nicht notwendigerweise bewußt ab. Verschiedentliche Faktoren beeinflussen, ob ein Reiz für die aktuelle Situation relevant ist und schlussendlich bewußt wahrgenommen wird (Critchley and Harrison 2013). Craig postulierte für dieses Bewußtwerden salienter Informationen eine posterior-zu-anterior Integration innerhalb der linken, der rechten oder auch beider Inselrinden abhängig von der Art des Stimulus: Alarmierende, mit Energieaufwand verbundene, vorrangig sympathisch vermittelte, aversive Reize sah er eher mit Aktivität im rechten AIC assoziiert, während er im weitesten Sinne parasympathisch vermittelte, beruhigende Einflüsse mit Aktivität eher in der linken AIC verband (Craig 2009). Gerade die rechte AIC, als Integrationsstelle potentiell bedrohlicher Stimuli, dient daher nicht nur als Mittelpunkt des SDN. Sie nimmt überdies auch eine Verbindungsrolle zu anderen kortikalen Netzwerken wie dem „central executive network“ (CEN) ein, dem eine



Schlüsselfunktion beim Fällen von Entscheidungen zugeschrieben wird (Seeley, Menon et al. 2007, Sridharan, Levitin et al. 2008, Menon and Uddin 2010, Uddin 2015).

Schmerz ist eine außerordentlich hervorstechende, saliente Wahrnehmung, die dazu dient den Organismus zu alarmieren (Eccleston and Crombez 1999). Moderate Schmerzreize sind daher ideal geeignet, neurale Aktivität, die mit der „salience detection“ in Verbindung steht, zu untersuchen (Davis 2011, Legrain, Iannetti et al. 2011). Die Ergebnisse unserer Studie mit deutlichen Aktivierungen in ACC und AIC mit einer Betonung in der rechten Hemisphäre unabhängig vom Ort der schmerzhaften Stimulation stützen diese These. Es überrascht daher auch nicht, dass in großem Maß Überlappungen zwischen den Hirnarealen bestehen, die Aktivierungen bei der Wahrnehmung von Schmerz (Apkarian, Bushnell et al. 2005) bzw. von alarmierenden, salienten Ereignissen zeigen (Mouraux, Diukova et al. 2011). Neben dem SDN beschrieben Corbetta et al. 2008 mit dem „ventral attentional network“ (VAN) ein weiteres kortikales Netzwerk, gruppiert um den anterioren insulären Kortex, den ACC und Teile des PFC (Dosenbach, Fair et al. 2007, Corbetta, Patel et al. 2008, Sridharan, Levitin et al. 2008). Im Gegensatz zu dem bilateral ausgelegten SDN (Seeley, Menon et al. 2007) wurde für das VAN und hierin vor allem für die AIC eine Lateralisierung hin zur rechten Hemisphäre dargestellt. Im Vergleich zum SDN wurden im VAN stärkere Aktivierungen bei wenig salienten, aber unerwarteten Reizen beobachtet als bei hoch salienten, aber eher irrelevanten und wenig ablenkenden Reizen. Dies führte zu dem Schluss, dass es sich bei dem VAN weniger um ein Netzwerk zur Detektion salienter Informationen handelt als vielmehr um ein stimulusgerichtetes Netzwerk zur Verarbeitung von Informationen, die möglicherweise eine Verhaltensänderung nach sich ziehen (Corbetta, Patel et al. 2008). Offenbar spielt die rechte AIC hier eine Schlüsselrolle beim Umschalten von dem in Ruhe aktiven „default mode network“ zum CEN, das etwaige Entscheidungen zur Verhaltensanpassung erst ermöglicht (Übersicht hierzu siehe (Sridharan, Levitin et al. 2008, Menon and Uddin 2010, Cauda, Torta et al. 2012). Wiech et al. wiesen passend zu diesem Modell nach, dass Schmerzreize derselben Intensität in Abhängigkeit von der angenommenen Bedrohlichkeit entsprechend als schmerzhafter (eher bedrohlich) bzw. weniger schmerzhaft (eher nicht bedrohlich) wahrgenommen werden (Wiech, Lin et al. 2010). Obwohl die dem SDN und dem VAN zugeschriebenen Funktionen nicht identisch sind, wird von manchen Autoren erwogen, dass auf Grund der räumlichen Überlappung hinsichtlich der kortikalen Areale und der häufig zeitgleichen Aktivierung (z.B. im Rahmen der Schmerzwahrnehmung) diese beiden Netzwerk nicht nur stark

miteinander verwoben sind, sondern sogar als ein großes, bilaterales Netzwerk gesehen werden können (Kucyi, Hodaie et al. 2012).

In einer resting state fMRI Studie beschrieben Cauda et al. 2011 eine Aufteilung der Inselrinde in einen anterioren und einen posterioren Cluster (s.o.). Der anteriore Cluster um die vordere Inselrinde herum wies rechtsseitig eine ausgeprägtere funktionelle Konnektivität mit dem rostralen ACC und verschiedenen subkortikalen Strukturen (Hirnstamm, Pons, Thalamus) auf als auf der linken Seite (Cauda, D'Agata et al. 2011). Eine Metaanalyse der gleichen Arbeitsgruppe lieferte vergleichbare Ergebnisse. Zusätzlich wurde neben einer Rechtslateralisierung des anterioren Clusters auch eine im Seitenvergleich schärfere Abgrenzung zwischen posteriorem und anteriorem Cluster auf der rechten Seite dargestellt, was für unterschiedliche Aufgaben der linken und rechten Seite sprechen kann (Cauda, Costa et al. 2012).

### V. 3. Koaktivierung von AIC und ACC

Im Rahmen der „salience detection“ wurde ein Netzwerk gruppiert um AIC und ACC (Seeley, Menon et al. 2007) postuliert. Craig beschrieb in einer Übersichtsarbeit ausführlich verschiedenste Aufgaben des zentralen Nervensystems, für die ebenfalls Koaktivierungen dieser beiden Hirnareale beobachtet wurden (Craig 2009). Übereinstimmend mit Craig und anderen Autoren (Apkarian, Bushnell et al. 2005, Symonds, Gordon et al. 2006, Peltz, Seifert et al. 2011) beobachteten auch wir in unserer Schmerzstudie unter allen Testbedingungen Koaktivierungen der AIC und des ACC. Funktionelle Koaktivität zwischen dorsalem ACC und AIC beidseits ließ sich mittlerweile nicht nur bei tatsächlich erfahrenem Schmerz, sondern auch bei der Erwartung eines schmerzhaften Reizes feststellen (Wiech, Lin et al. 2010). Bei nicht-humanoiden Primaten wurden direkte strukturelle Verbindungen zwischen anteriorer Inselrinde und anteriorem Gyrus cinguli nachgewiesen (Mesulam and Mufson 1982b). Beim Menschen konnten derartige anatomische Verbindungen bislang nicht gefunden werden. Ein gemeinsames morphologisches Charakteristikum beider Hirnareale ist das Vorhandensein spezieller, spindelförmiger Pyramidenzellen in Lamina V, die sog. „von Economo Neurone“ benannt nach Constantin Freiherr Economo von San Serff, der diese Zellen 1926 erstmals beschrieb (Nimchinsky, Gilissen et al. 1999, Allman, Watson et al. 2005). Sowohl die genaue Funktion, als auch die direkten Verbindungen dieser Zellverbände sind noch unklar. Diese ausschließlich in AIC und ACC

nachgewiesenen Neurone liefern möglicherweise die Basis der häufig beschriebenen Koaktivität. Taylor et al. stellten in resting state fMRI Untersuchungen erstmals in beiden Hemisphären nachweisbare, funktionelle Verbindungen zwischen der AIC und den dorsalen Anteilen des ACC sowie den anterioren Anteilen des MCC dar (Taylor, Seminowicz et al. 2009). In wie weit eine Unterteilung des ACC in einen links- und einen rechtshemisphären Anteil sinnvoll ist, ist angesichts dieser Ergebnisse und der mittelliniennahen Lage kritisch zu betrachten. Auch in unserer Studie ließen sich bei den Hitzeschmerztestungen Cluster nachweisen, die den bilateralen ACC umfassten. Es ist durchaus möglich, dass der ACC nicht seitendifferent, sondern im Ganzen aktiviert wird und eher die anteroposteriore Aufteilung relevant ist. Cauda et al. wiesen 2011 mittels resting state fMRT eine funktionelle Verbindung zwischen ACC und AIC beidseits nach. Diese war auf der rechten Seite ausgeprägter als auf der linken (Cauda, D'Agata et al. 2011). Eine aktuelle Studie, die mittels kortikokortikal evozierter Potentiale die funktionelle Konnektivität der Inselrinde bei Patienten mit Epilepsie untersuchte, fand keine Hinweise auf eine Verbindung zum ACC. Die Autoren räumten allerdings ein, dass die Studie technisch limitiert war und dass sich u.a. in nächster Nähe zum ACC gelegen nur eine ableitende Elektrode befand, die in der area praegenualis (Brodmann areal 33) positioniert war. Dies war in der Studie als mögliche Ursache für den fehlenden Nachweis einer Koaktivität zwischen AIC und ACC diskutiert worden (Almashaikhi, Rheims et al. 2014). Eine weitere Studie, die sowohl die „resting state-“ als auch die strukturelle Konnektivität der verschiedenen Anteile der Inselrinde mit anderen Hirnregionen untersuchte, errechnete eine nur geringe Wahrscheinlichkeit für eine direkte strukturelle Verbindung zwischen ACC und AIC. Nebst einer tatsächlich nur schwachen Konnektivität wurden hier auch Verzerrungen durch quer verlaufende Nervenfasern diskutiert: Konkret müssten direkt verlaufende Faserverbindungen zwischen ACC und AIC durch kortikospinale Bahnen, das Corpus callosum und den Fasciculus longitudinalis superior kreuzen. Weitere Verbesserungen v.a. in Bereichen der DW-MRT-Bildgebung können hier zukünftig eventuell belastbarere Ergebnisse liefern (Wiech, Jbabdi et al. 2014).

#### V. 4. Unterschiede zwischen Hitze- und Kälteschmerz

Nur wenige Schmerzstudien wurden mit Kälte als Stimulus durchgeführt. Diese Studien schlossen oft nur eine sehr kleine Anzahl an Probanden ein und nutzten

unterschiedliche Testmethoden zumeist an nur einer Extremität: z.B. Tracey et al. N = 6, Reizung mittels Thermode auf 5°C auf dem linken Handrücken (Tracey, Becerra et al. 2000). Casey et al. N = 9, Eintauchen der gesamten linken Hand in 6°C kaltes Wasser (cold pressor test / Kälte-Drucktest) (Casey, Minoshima et al. 1996). Das Eintauchen in Eiswasser wird als starker, autonomer Stressor beschrieben, weswegen diese Testmethode möglicherweise zu Verzerrungen in der Beurteilung der schmerzbedingten Aktivierungen führen kann (Duerden and Albanese 2013). Craig et al. N = 11, Reizung mittels Thermode an der rechten Hand mit 20°C (nicht schmerzhaft, kühl) und mit 5°C (schmerzhaft kalt) (Craig, Reiman et al. 1996).

In unserer Studie empfanden einige Probanden bereits lokale Stimulationstemperaturen > 20°C als schmerzhaft. Die Stimulationstemperatur war in unserem Versuchsaufbau nicht vorab festgelegt, sondern orientierte sich individuell an der subjektiven Schmerzwahrnehmung der einzelnen Probanden. Die schlussendlich genutzten Stimulationstemperaturen wurden von unseren Probanden für Hitze und Kälte links wie rechts, gemessen an den Werten der VAS, als gleichermaßen unangenehm gewertet. Die kortikalen Aktivierungen indessen waren verschieden: Während wir bei Hitzeschmerz bilaterale, rechts betonte Aktivierungen in unseren ROIs fanden, resultierten bei Kälteschmerz (mit Ausnahme des linken ACC bei CP links) ausschließlich rechtsseitige Aktivierungen.

Eine mögliche Erklärung hierfür kann ein Modell zur Thermoregulation beim Menschen liefern: Im zentralen Nervensystem erfolgt die primäre Integration von thermischen Informationen innerhalb des Nucleus praesopticus im anterioren Hypothalamus (Boulant 2006, Romanovsky 2007). Die Aktivität der dort gelegenen wärmesensiblen Neurone hängt sowohl von deren eigener Temperatur als auch von afferenten Informationen aus der Haut und von viszerale Thermorezeptoren ab (Benarroch 2007). Sie üben bei einer Körperkerntemperatur von 37°C einen hemmenden Einfluss auf Nervenzellen im Nucleus dorsomedialis des Hypothalamus (Dimicco and Zaretsky 2007), im periaquäduktalen Grau (Yoshida, Konishi et al. 2005) und in den Raphekernen im Hirnstamm (McAllen 2007, Nakamura and Morrison 2007) aus. Diese Areale vermitteln wenn nötig die Erhöhung der Körpertemperatur, zunächst durch Vasokonstriktion in der Haut, und bei größeren Temperaturabfällen durch Muskelzittern (Boulant 2006, Mekjavic and Eiken 2006, Benarroch 2007). Niedrige Temperaturen führen zu reduzierter Aktivität der wärmesensiblen Neurone des Hypothalamus und somit nachfolgend zu einer gesteigerten Aktivität in den genannten Hirnarealen. Umgekehrt stimulieren Hitzereize auf die Haut die Aktivität der wärmesensiblen Neurone. Über

ihren hemmenden Einfluss auf die o.g. Areale wird eine weitere Erhöhung der Körpertemperatur verhindert. Es gibt zudem Hinweise, dass im Hirnstamm über kaudale Anteile des Nucleus raphe pallidus eine Reduktion der Körpertemperatur durch Aktivierung von Schweißsekretion und kutaner Vasodilatation vermittelt wird (Asahina, Sakakibara et al. 2007). Läsionsstudien beim Menschen deuten darauf hin, dass hierbei auch der Hypothalamus (Smith 2001) und die Inselrinde (Labar, Mohr et al. 1988, Korpelainen, Sotaniemi et al. 1993, Kim, Kim et al. 1995) eine wichtige regulatorische Rolle spielen: Im Rahmen einer Schädigung in diesen Arealen ließ sich eine Hyperhidrose in der jeweils kontralateralen Körperhälfte beobachten (Benarroch 2007). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, dass als Reaktion auf (nicht schmerzhaft) Wärmereize die Inselrinde beidseits im Rahmen der Temperaturregulation im gesamten Körper (über z.B. Vasodilatation und Schweißsekretion in beiden Körperhälften) aktiviert wird, nicht aber als Reaktion auf nicht schmerzhaft Kältereize.

Unsere Ergebnisse einer bei Hitzeschmerz rechts betonten und bei Kälteschmerz ausschließlich rechtsseitigen Inselrindenaktivierung stützen somit die These einer rechts betonten Schmerzverarbeitung. Sie stehen aber im Widerspruch zu einigen früheren Beobachtungen einer weitgehend identischen Verarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz. Insgesamt bleibt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig, da es an weiteren Studien mit bilateraler Stimulation mangelt sowie vielfach eine nur geringe Zahl an Probanden untersucht wurde und in den Studien unterschiedliche Testmethoden zur Anwendung kamen. Duerden et al. berichteten in einer Metaanalyse, dass es eine signifikante Wahrscheinlichkeit dafür gibt, dass Kälteschmerzreiz Aktivierungen u.a. in der Inselrinde beidseits auslöst. Die einzigen relevanten Unterschiede bestanden in dieser Metaanalyse darin, dass für Hitzeschmerz höhere Wahrscheinlichkeiten für die Aktivierung der bilateralen S2, und umgekehrt für Kälteschmerz höhere Wahrscheinlichkeiten für die Aktivierung der area subgenualis (Brodmann Areale 25/47) angegeben wurden (Duerden and Albanese 2013). In einer fMRI-Studie mit 14 Teilnehmern, die Unterschiede in der Verarbeitung von Juckreiz und Kälteschmerz untersuchte, dienten Kältekompressen (0°C) um das linke Handgelenk als Stimulus für Kälteschmerz. Im Vergleich wurden Wasserbeutel (25°C) als nicht schmerzhafter kühler Stimulus gewählt, während in unserer Studie individuell festgelegte schmerzhaft kalte Temperaturen im Vergleich zu einer Baseline von 32°C genutzt wurden. Die Studie wies bei Kälteschmerz Aktivierungen in der bilateralen AIC (re > li), im linken ACC, in S2 rechts und ferner im Thalamus, im linken prämotorischen Kortex und in den Basalganglien links nach (Mochizuki, Sadato et al.

2007). Tracey et al. berichteten in einer fMRI-Studie mit 6 Probanden, in der mittels Thermode auf dem linken Handrücken mit 46°C und 5°C gereizt wurde, abgesehen von einem signifikant höheren Ausmaß der Aktivierungen in Teilen des PFC bei Kälteschmerz, von keinen größeren Unterschieden in den Aktivierungsmustern zwischen Hitze- und Kälteschmerz (Tracey, Becerra et al. 2000). In einer Testreihe mit 11 Probanden, die ihre linke Hand für 90 Sekunden in Eiswasser (1°C) legten (cold pressor test / Kälte drucktest) und dabei 60 Sekunden mittels PET untersucht wurden, fanden sich Aktivierungen in AIC und S2 rechts, bilateral im Thalamus und Kleinhirn sowie knapp unterhalb des festgelegten, statistischen Grenzwertes in ACC rechts und AIC links (Casey, Svensson et al. 2000). Ähnliche Ergebnisse lieferten Petrovic et al., die bei einem Kälte drucktest (0°C; 130 Sekunden) der linken Hand mit insgesamt sieben Probanden Aktivierungen bilateral in Thalamus und ACC, sowie rechts im AIC beschrieben (Petrovic, Petersson et al. 2002). In einer fMRI-Studie der Universitätsklinik Erlangen wurden 12 Probanden mittels einer auf dem rechten Unterarm platzierten Thermode auf die Testbedingungen schmerzhafter und nicht schmerzhafter Kältereiz sowie mentholinduzierter Kälteallodynie hin untersucht. Eine Testung an der linken Körperhälfte fand nicht statt. Sowohl für Kälteschmerz, als auch für die mentholinduzierte Kälteallodynie bestanden Aktivierungen der bilateralen AIC und PFC sowie im ACC. Für nicht schmerzhaftes Kältereize zeigten sich Aktivierungen der rechten AIC, bilateral im PFC und überraschenderweise auch im ACC (Seifert and Maihofner 2007). Dies widerspricht früheren Beobachtungen, denen zufolge bei nicht schmerzhaften Kältereizen zwar Aktivierungen in der kontralateralen PIC und abhängig von der Intensität des Stimulus auch in der rechten AIC nachweisbar waren (Craig, Chen et al. 2000), jedoch erst schmerzhaftes, thermische (Hitze oder Kälte) Stimuli Aktivität im ACC nach sich ziehen (Craig, Reiman et al. 1996). Auch stehen die beschriebenen, bilateralen Aktivierungen auf rechtsseitige Stimulation im Kontrast zu der nahezu ausschließlich rechtshirnigen Aktivität bei Kälteschmerz in unserer Studie. In einer späteren fMRI-Studie der selben Arbeitsgruppe der Universitätsklinik Erlangen mit 11 Probanden, die jeweils mit schmerzhaften und nicht schmerzhaften Hitze- und Kältestimuli appliziert mittels Thermode auf dem linken Unterarm gereizt wurden, fanden sich für Hitze- und Kälteschmerz jeweils bilaterale Aktivierungen in AIC und PIC. Weiter wurden für Hitzeschmerz u.a. Aktivierungen jeweils beidseits in S1, S2, PFC, ACC und im Bereich der Basalganglien, sowie für Kälteschmerz jeweils beidseits in S2, PFC und im prämotorischen Kortex beschrieben. Weder für schmerzhaftes, noch für nicht schmerzhaftes Kältereize fanden sich Aktivierungen des ACC (Peltz, Seifert et al. 2011). All die Studien mit Kälteschmerz zeigten (meist bilaterale) Aktivierungen in

den für die Schmerzwahrnehmung beschriebenen Hirnarealen, ähnlich den Ergebnissen für Hitzeschmerz.

In unserer Studie konnten wir nun erstmalig nicht nur unabhängig von der Seite der Stimulation, sondern auch für Kälteschmerz deutlich ausgeprägter als bei Hitzeschmerz eine rechtshirnig dominierte Aktivität in o.g. Arealen nachweisen. Unsere Ergebnisse bekräftigen die Beobachtungen vorangegangener bildgebender Studien, dass dem Netzwerk aus anteriorer Inselrinde, anteriorem Gyrus cinguli, sekundär somatosensorischem und präfrontalem Kortex eine tragende Rolle bei der Schmerzverarbeitung zukommt. Ferner unterstreichen sie die vielfach vorbeschriebene, enge funktionelle Verknüpfung von anteriorer Inselrinde und anteriorem Gyrus cinguli. Vor allem für die subjektive Schmerzwahrnehmung ist dieses Netzwerk mutmaßlich von zentraler Bedeutung. Unsere Daten liefern deutliche Hinweise darauf, dass innerhalb dieses Netzwerkes dieser Prozess unabhängig vom Ort der Reizung rechts lateralisiert abläuft. Hierbei zeigen sich Unterschiede in der Verarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz: Die aktivierten Hirnareale waren die gleichen (AIC, ACC, PFC, S2), allerdings bestand bei Kälteschmerz eine fast ausschließliche Aktivität rechts, während Hitzeschmerz zwar rechts betonte, aber bilaterale Aktivierungen nach sich zog. Diese unterschiedlichen Muster müssen in künftigen Studien weiter beleuchtet werden.

## V. 5. Kritische Wertung der Methodik

In unserer Studie stellten wir seitendifferente Aktivierungen in den beiden Großhirnhemisphären auf thermische Schmerzreize hin dar. Zur besseren Vergleichbarkeit der in Form von statistischen Aktivierungskarten vorliegenden aktivierten Voxel (Seghier 2008) bedienten wir uns methodisch der Berechnung von Laterality Indizes (LIs). Die LIs bilden jeweils im Seitenvergleich die Summe der aktivierten Voxel in einer vorab definierten ROI oder der gesamten Hemisphäre ab (siehe Kapitel III.4.). Ab wann ein Voxel als aktiviert gilt, kann unterschiedlich definiert werden und hat somit Einfluss auf die Frage nach einer möglichen Lateralisierung (Hinke, Hu et al. 1993, Binder, Swanson et al. 1996). Es existiert kein allgemeinverbindlicher Standard zur Festlegung des Grenzwertes, was die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Arbeiten erschwert. Von verschiedenen Autoren wurden unterschiedliche Ansätze vorgeschlagen, z.B. (Benson, FitzGerald et al. 1999, Jansen, Menke et al. 2006,

Chlebus, Mikl et al. 2007). Wir begegneten dem Problem, indem wir für jede Testbedingung einen Grenzwert in Abhängigkeit von den jeweils höchsten t-Werten definierten (siehe S. 40). So wird die Intensität der Aktivierung mit berücksichtigt. Diese Berechnung kam auch in anderen Studien z.B. zur Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre zur Anwendung (Fernandez, de Greiff et al. 2001, Seghier 2008). Dieser strenge Ansatz reduziert die Wahrscheinlichkeit der Überinterpretation nicht aktivierter Voxel und verbessert die Belastbarkeit der Ergebnisse.

Kritisch zu diskutieren ist, ab welchen Werten der LIs von einer Lateralisierung in eine Hemisphäre gesprochen werden kann. Bei uns lagen bei einem Skalierungsfaktor  $f = 1$  die möglichen Werte zwischen  $-1 =$  komplett rechts und  $+1 =$  komplett links (siehe S.40). Wir entschieden uns für den in Untersuchungen zur sprachdominanten Hemisphäre gut untersuchten und üblicherweise genutzten Grenzwert von  $\pm 0,2$  (Springer, Binder et al. 1999, Deblaere, Boon et al. 2004). Ab einem  $LI \geq |0,2|$  liegen im Vergleich zur Gegenseite rechnerisch mindestens 50% mehr aktivierte Voxel in der entsprechenden Hemisphäre, was als „vernünftige“ Grenze beschrieben wird (Seghier 2008). Mit  $\pm 0,25$  (Pujol, Deus et al. 1999, Baciú, Watson et al. 2005) und  $\pm 0,3$  (Benbadis, Binder et al. 1998) wurden sowohl „strengere“ als auch mit  $\pm 0,15$  (Baciú, Watson et al. 2005) und  $\pm 0,1$  (Yuan, Szaflarski et al. 2006) weniger strikte und teilweise auch variable Grenzwerte beschrieben (Adcock, Wise et al. 2003, Seghier, Lazeyras et al. 2004). Diese Varianz in den Vorgehensweisen reduziert die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien. Langfristig sollten hier allgemein gültige Kriterien festgelegt werden.

Die vergleichende Berechnung von LIs kann für die beiden Hemisphären als Ganzes (global) oder für definierte Hirnareale (ROIs) vorgenommen werden. Es gibt Studien zur Sprachdominanz, die übereinstimmende Ergebnisse bei der Ermittlung globaler und regionaler LIs postulieren (Fernandez, Specht et al. 2003). Andere Arbeiten ergaben eine höhere Übereinstimmung von regionalen ROIs mit den Ergebnissen einer zum Vergleich durchgeführten Wada-Testung (Spreer, Arnold et al. 2002, Wada and Rasmussen 2007). Bei Gegenüberstellung der beiden Hemisphären als Ganzes kann es zu Fehlinterpretationen kommen, wenn komplexe neurokognitive Vorgänge zu Aktivierungen in mehreren Regionen des Gehirns führen und diese Regionen in unterschiedlichen Hirnhälften lokalisiert sind. Ein globaler LI würde in diesem Fall keine oder eine falsche Lateralisierung in nur eine Hemisphäre suggerieren. Beispiele hierfür finden sich bei Probanden mit so genannter gekreuzter Sprachdominanz (Baciú, Watson et al. 2003, Ries, Boop et al. 2004, Jansen, Deppe et al. 2006). In Studien zu



Schmerz- und Temperaturwahrnehmung werden üblicherweise ROIs verglichen z.B. (Peltz, Seifert et al. 2011, Baier, zu Eulenburg et al. 2014). In unserer Studie stand das für die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung relevante, kortikale Netzwerk aus AIC, ACC, S2 und PFC im Fokus (Apkarian, Bushnell et al. 2005), welches in den Einzelanalysen als Ganzes auf Lateralität untersucht wurde. Um dem o.g. Problem entgegen zu wirken, wurden in unseren Gruppenanalysen sowohl dieses Netzwerk, die gesamten Hemisphären und vor allem die einzelnen ROIs auf Lateralität hin untersucht. Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei den für den ACC errechneten LIs. Diese sehr nahe an der Mittellinie des Gehirns gelegenen Aktivierungen könnten durch die vielen rechnerischen Nachbearbeitungsschritte (siehe S.39) fälschlich einer Hemisphäre zugeordnet werden. Wir beschrieben in unserer Studie daher die Seite des lokalen Maximums der Aktivierung, wiesen aber gesondert auf sehr mittelliniennahe Aktivierungen oder bilateral gelegene Cluster hin (siehe S.69). Durch die Nutzung von Hochfeld-MRTs mit Feldstärken von 7 oder 10 Tesla könnten Aktivierungen in solche Strukturen in zukünftigen Studien eventuell besser beurteilt werden (Dumoulin, Fracasso et al. 2017).

Der häufig formulierte Vorwurf der unzureichenden statistischen Teststärke von fMRT-Studien betrifft vor allem die Vielzahl an unterschiedlichen methodologischen Ansätzen (Carp 2012) und die relativ kleinen Stichproben (Yarkoni 2009, Cremers, Wager et al. 2017). Angelehnt an medizinische Wirksamkeitsstudien wird bei fMRT-Studien eine Teststärke von 80% zu einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  angestrebt (Cohen 1969, Desmond and Glover 2002, Bennett and Miller 2010). Die Teststärke wird neben dem Signifikanzniveau von der Effektstärke und der Stichprobengröße beeinflusst. Nicht nur Aufwand und Kosten setzen der Stichprobengröße bei fMRT-Studien Grenzen (Desmond and Glover 2002, Mumford and Nichols 2008). Auch kann eine zu hohe Probandenzahl zur Detektion von zwar signifikanten, aber studienirrelevanten Veränderungen zwischen Kontroll- und Experimentalbedingung führen (Friston 2012). Die Effektstärke bezeichnet im fMRT den messbaren Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollbedingung (hier: thermische Reize vs. Ruhephase). Bei der Messung wird aus dem evozierten Effekt (signal) und den physiologischen und gerätespezifischen, nicht experimentell bedingten Störsignalen (noise) die sog. signal-to-noise ratio ermittelt. Diese ist im fMRT typischerweise sehr gering. Das kann durch die Verlängerung der Meßzeit ausgeglichen werden. Üblich ist eine Scanzeit von 3-15 Minuten bei einer Bild-Akquisitionsrate von 1-4 Sekunden (Desmond and Glover 2002). Mumford et al. errechneten für eine 13-minütige Messung im Blockdesign (siehe S. 34 ff.), unabhängig von der Dauer der einzelnen Blöcke, dass eine Teststärke von 80%

bei 18 Probanden zu erreichen ist. Längere Scanzeiten bei geringerer Teilnehmerzahl lieferten schlechtere Ergebnisse. Für 20 Probanden (wie in unserer Studie) wurde zum Erreichen derselben Teststärke eine Scanzeit von 6 Minuten (bei uns 5 Minuten 43 Sekunden) vorgeschlagen (Mumford and Nichols 2008). Somit erreichte unsere Studie eine gute Teststärke und war vom Design geeignet, die Fragestellung zu beantworten.

Grundvoraussetzung für hochwertige fMRT-Studien ist im Vergleich zur resting state MRT (Lee, Smyser et al. 2013) eine gute Mitarbeit der Probanden (Bookheimer 2007). Um einen möglichst standardisierten Versuchsablauf zu gewährleisten, klärten wir alle Probanden in einheitlicher Form vorab über den Ablauf im MRT ausführlich auf, übten im Rahmen der Vortestung außerhalb des MRTs die Handhabung der VAS mit ihnen ein und ließen die Anweisungen während der Untersuchung von immer derselben Person in ebenfalls standardisierter Form erteilen. Die thermischen Schmerzreize (siehe Kapitel III.2) wurden in Anlehnung an die in der klinischen Routine genutzte und zur Untersuchung der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung bewährte quantitativ sensorische Testung appliziert (Mucke, Cuhls et al. 2014). Mögliche Sensibilisierungseffekte durch wiederholte Schmerzreize im Untersuchungsverlauf waren durch die randomisierte Reizreihenfolge zu vernachlässigen.

## VI. Zusammenfassung

Die Verarbeitung schmerzhafter Reize erfolgt in einem komplizierten Netzwerk aus verschiedenen kortikalen und subkortikalen Strukturen. Der rechten vorderen Inselrinde (AIC) kommt bei der Wahrnehmung unterschiedlichster homöostatischer Informationen eine besondere Bedeutung zu. Es scheint hier eine gewisse Lateralisierung auf die rechte Hemisphäre zu existieren, ohne entsprechendes linksseitiges Korrelat. Ob dies auch für die Schmerzverarbeitung zutrifft, soll in der aktuellen Studie untersucht werden. Es wurden 20 gesunde, rechtshändige Probanden (Durchschnittsalter 45,1 SD  $\pm$  11,6, davon 14 Frauen) mittels fMRT (3 Tesla) untersucht. Es wurde jeweils bilateral Kälte- und Hitzeschmerzreize (CP / HP) auf den Fußrücken in randomisierter Reihenfolge appliziert. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte mittels SPM8. Zusätzlich wurde ein Lateralisierungsindex (LI) berechnet. Bei allen untersuchten Probanden konnte durch den Versuchsaufbau Schmerz ausgelöst werden. Es zeigten sich folgende Aktivierungen: HP rechts: Bilateral sekundär somatosensorischer Kortex (S2) (S2 rechts:  $t = 9,21$  (42,-49,46); S2 links:  $t = 7,52$  (-36,-49,46)), bilateral AIC (AIC rechts:  $t = 9,97$  (54,11,13); AIC links:  $t = 8,64$  (-27,23,1)) sowie rechter anteriorer Gyrus cinguli (ACC) (ACC rechts:  $t = 11,92$  (9,14,46)) und rechter präfrontaler Kortex (PFC) (PFC rechts:  $t = 8,26$  (42,41,22)). HP links: Rechter S2 (S2 rechts:  $t = 7,83$  (45,-49,46)), bilateral AIC (AIC rechts:  $t = 10,02$  (33,23,1); AIC links:  $t = 10,12$  (-30,23,1)), bilateraler ACC (ACC rechts:  $t = 7,24$  (9,20,31); ACC links:  $t = 7,75$  (-6,26,34)) und rechter PFC (PFC rechts:  $t = 9,41$  (45,35,25)). CP rechts: Rechter S2 (S2 rechts:  $t = 9,21$  (54,-37,40)), rechte AIC (AIC rechts:  $t = 8,87$  (33,20,-2)), rechter ACC (ACC rechts:  $t = 10,14$  (6,14,46)) und rechter PFC (PFC rechts:  $t = 8,02$  (42,35,22)). CP links: Rechter S2 (S2 rechts:  $t = 9,32$  (45,-43,46)), rechte AIC (AIC rechts:  $t = 7,64$  (42,17,1)), linker ACC (ACC links:  $t = 7,24$  (-9,14,40)) und rechter PFC (PFC rechts:  $t = 9,64$  (33,44,22)). Im Hinblick auf die AIC zeigte sich eine Lateralisierung (-1 = komplett rechts, 1 = komplett links, -0,2 bis 0,2 = keine Lateralisierung) nach rechts für bilaterale Kälteschmerzreize (CP rechts: -1; CP links: -1) sowie für Hitzeschmerz rechts (HP rechts -0,52). Für linksseitige Hitzeschmerzreize konnte nur eine Tendenz zur rechten Hemisphäre beobachtet werden (HP links: -0,09). Zusammenfassend ergeben sich bei Rechtshändern Hinweise auf eine Lateralisierung in die rechte AIC für Kälteschmerzreize unabhängig vom Ort der Stimulation. Für Hitzeschmerzreize fanden sich bilaterale und weniger deutlich rechtsbetonte Aktivierungen. Passend zur somatotopen Gliederung der Insel wäre eine strukturelle Diversifizierung der Verarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz möglich.

Painful stimuli are processed in a complicated network of distinct cortical and subcortical structures. The right anterior insular cortex (AIC) plays a key role in the perception of a wide range of homeostatic information. It seems that there is a certain lateralization to the right hemisphere without correlate on the left side. This study aims at supporting the assumption that this lateralization possesses validity for the perception of pain too. Twenty healthy, right-handed subjects (14 females, 6 males. Mean age  $45.1 \pm 11.6$  years) were examined by using a 3 Tesla fMRI-Scanner. During scanning we applied bilateral heat- and cold-pain (HP / CP) stimuli on the dorsum of each foot in random order. For the following analysis of the achieved data we used SPM8. In addition a laterality index (LI) was calculated. Pain was provoked by these stimuli in all subjects. The following activations were detected: HP right: Bilateral S2 (S2 right:  $t = 9,21$  (42,-49,46); S2 left:  $t = 7,52$  (-36,-49,46)), bilateral AIC (AIC right:  $t = 9,97$  (54,11,13); AIC left:  $t = 8,64$  (-27,23,1)), right anterior cingulate cortex (ACC right:  $t = 11,92$  (9,14,46)) and right prefrontal cortex (PFC right:  $t = 8,26$  (42,41,22)). HP left: Right S2 (S2 right:  $t = 7,83$  (45,-49,46)), bilateral anterior insular cortex (AIC right:  $t = 10,02$  (33,23,1); AIC left:  $t = 10,12$  (-30,23,1)), bilateral anterior cingulate cortex (ACC right:  $t = 7,24$  (9,20,31); ACC left:  $t = 7,75$  (-6,26,34)) and right prefrontal cortex (PFC right:  $t = 9,41$  (45,35,25)). CP right: Right S2 (S2 right:  $t = 9,21$  (54,-37,40)), right anterior insular cortex (AIC right:  $t = 8,87$  (33,20,-2)), right anterior cingulate cortex (ACC right:  $t = 10,14$  (6,14,46)) and right prefrontal cortex (PFC right:  $t = 8,02$  (42,35,22)). CP left: Right S2 (S2 right:  $t = 9,32$  (45,-43,46)), right anterior insular cortex (AIC right:  $t = 7,64$  (42,17,1)), left anterior cingulate cortex (ACC left:  $t = 7,24$  (-9,14,40)) and right prefrontal cortex (PFC right:  $t = 9,64$  (33,44,22)). In view of the right AIC we found a lateralization (-1 = fully right, 1 = fully left, -0.2 to 0.2 = no lateralization) to the right hemisphere for bilaterally applied cold pain stimuli (CP right: -1, CP left: -1) as well as for dextral heat pain stimulation (HP right -0.52). A slight tendency to the right hemisphere existed for sinistral heat pain stimulation (-0.09). In summary for right-handers there is evidence for a lateralization to the right AIC for cold pain stimuli independent of the side of stimulation. For heat pain stimulation the results were ambiguous. According to the somatotopic organization of the insular cortex a structural diversification for the processing of heat and cold pain is possible.

## VII. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einstellungen MRT Localizer .....	- 30 -
Tabelle 2	Einstellungen MRT Anatomisch T1 gewichtet.....	- 31 -
Tabelle 3	Einstellungen MRT Anatomisch T2 gewichtet.....	- 32 -
Tabelle 4	Einstellungen MRT BOLD-Sequenzen .....	- 33 -
Tabelle 5	Schwellenwerte Vortestung CDT / WDT / CPT / HPT .....	- 42 -
Tabelle 6	VAS-Werte Vortestung über 180 Sekunden für CP/HP links/rechts....	- 45 -
Tabelle 7	Stimulationstemperaturen und VAS-Werte fMRI CP/HP links/rechts ..	- 48 -
Tabelle 8	Vgl. Stimulationstemperatur / VAS-Werte Vortestung vs. fMRI .....	- 49 -
Tabelle 9	Vergleich Stimulationstemperaturen und VAS-Werte während fMRI ..	- 49 -
Tabelle 10	Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz links .....	- 50 -
Tabelle 11	Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz links mit VAS als Kovariable ..	- 52 -
Tabelle 12	Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz rechts.....	- 54 -
Tabelle 13	Übersicht Aktivierungen Kälteschmerz rechts mit VAS als Kovariable -	56 -
Tabelle 14	Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz links .....	- 58 -
Tabelle 15	Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz links mit VAS als Kovariable ..	- 60 -
Tabelle 16	Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz rechts.....	- 62 -
Tabelle 17	Übersicht Aktivierungen Hitzeschmerz rechts mit VAS als Kovariable -	64 -
Tabelle 18	Lateralisierungsindizes Einzelanalysen CP li / CP re / HP li / HP re ...	- 67 -
Tabelle 19	LIs Gruppenanalyse CP li / CP re / HP li / HP re .....	- 69 -
Tabelle 20	LIs Gruppenanalyse CP li / CP re / HP li / HP re mit VAS als Kovariable .....	- 69 -

# VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Lamina I spinothalamokortikales System.....	- 7 -
Abbildung 2	Schematische Seitenansicht Großhirn / Sylvische Fissur / Opercula ( <a href="https://de.wikipedia.org/wiki/Sulcus_lateralis#/media/File:Operculum.png">https://de.wikipedia.org/wiki/Sulcus_lateralis#/media/File: Operculum.png</a> Gemeinfreie Internetquelle. Stand 12.06.2017).....	- 8 -
Abbildung 3	Seitenansicht Großhirn / Sylvische Fissur / Opercula (Quelle siehe Abbildung 4).....	- 9 -
Abbildung 4	Freier Blick auf die Inselrinde nach Entfernen der Opercula (Quelle: Journal of Neurosurgery, Volume 90, Issue 4 ([ISSN] 0022-3085). Page 722, Figure 1. Ture, Yasargil et al. 1999 - Topographic anatomy of the insular region.) .....	- 10 -
Abbildung 5	Schematischer Koronarschnitt durch die rechte Großhirnhemisphäre ( <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/20/Gray717.png">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/20/Gray717.png</a> Gemeinfreie Internetquelle. Stand: 12.06.2017) .....	- 11 -
Abbildung 6	TSA 2001-II Neuro Sensory Analyzer (Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel) .....	- 20 -
Abbildung 7	Auf dem Fußrücken fixierte Thermode.....	- 20 -
Abbildung 8	Computerisierte Visuelle Analog Skala (Medoc Advanced Medical Systems, Rimat Yishai, Israel) .....	- 23 -
Abbildung 9	Siemens Verio 3 Tesla MRT, Siemens Healthcare Sector.....	- 27 -
Abbildung 10	Kopfspule für Siemens Verio 3 Tesla MRT mit aufgesetztem Doppelspiegel .....	- 27 -
Abbildung 11	MRT-taugliche Thermode & VAS-Kontrolleinheit in rechter Hand ....	- 28 -
Abbildung 12	Thermode & auf Leinwand eingeblendete, computergenerierte VAS- 28 -	
Abbildung 13	Auf Leinwand eingeblendete, computergenerierte VAS.....	- 34 -
Abbildung 14	Grafische Darstellung zum Beginn eines Blocks nach dem ersten Baseline-Scan.....	- 35 -
Abbildung 15	Grafische Darstellung nach zehn Baseline-Aufnahmen .....	- 36 -
Abbildung 16	Grafische Darstellung nach den ersten Funktionsaufnahmen.....	- 36 -
Abbildung 17	Grafische Darstellung nach sechster Funktionsaufnahme in einem Block .....	- 37 -
Abbildung 18	Aktivierungen Kälteschmerz links.....	- 51 -
Abbildung 19	Aktivierungen Kälteschmerz links mit VAS als Kovariable .....	- 53 -
Abbildung 20	Aktivierungen Kälteschmerz rechts.....	- 55 -
Abbildung 21	Aktivierungen Kälteschmerz rechts mit VAS als Kovariable.....	- 57 -
Abbildung 22	Aktivierungen Hitzeschmerz links.....	- 59 -
Abbildung 23	Aktivierungen Hitzeschmerz links mit VAS als Kovariable .....	- 61 -
Abbildung 24	Aktivierungen Hitzeschmerz rechts.....	- 63 -
Abbildung 25	Aktivierungen Hitzeschmerz rechts mit VAS als Kovariable.....	- 65 -

## IX. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Gyrus cinguli
AIC	Anteriore Inselrinde / Anteriorer insulärer Kortex
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
CD	Cold Detection / Kälteerkennung
CEN	„central executive network“
CP	Cold Pain / Kälteschmerz
DMN	„default mode network“ (Ruhenetzwerk)
DW-MRI	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomografie
EPI	Echoplanar Imaging (MRT-Sequenz für funktionelle Aufnahmen)
fMRI / fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-wise Error
FWHM	Full-Width-Half-Maximum (beschreibt Größe eines Gauß-Filters)
HP	Heat Pain / Hitzeschmerz
IC	Inselrinde
LI	Laterality Index
MCC	Medialer Gyrus cinguli
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PIC	Posteriore Inselrinde / Posteriorer insulärer Kortex
ROI	Region of Interest
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
SDN	Salience detection network
VAN	Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk

# X. Literaturverzeichnis

Adcock, J. E., et al. (2003). "Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy." Neuroimage **18**(2): 423-438.

Albanese, M. C., et al. (2007). "Memory traces of pain in human cortex." J Neurosci **27**(17): 4612-4620.

Allman, J. M., et al. (2005). "Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons." Trends Cogn Sci **9**(8): 367-373.

Almashaikhi, T., et al. (2014). "Functional connectivity of insular efferences." Hum Brain Mapp **35**(10): 5279-5294.

Apkarian, A. V., et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." Eur J Pain **9**(4): 463-484.

Asahina, M., et al. (2007). "The raphe magnus/pallidus regulates sweat secretion and skin vasodilation of the cat forepaw pad: a preliminary electrical stimulation study." Neurosci Lett **415**(3): 283-287.

Augustine, J. R. (1985). "The insular lobe in primates including humans." Neurol Res **7**(1): 2-10.

Augustine, J. R. (1996). "Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans." Brain Res Brain Res Rev **22**(3): 229-244.

Baciu, M. V., et al. (2005). "Evaluating functional MRI procedures for assessing hemispheric language dominance in neurosurgical patients." Neuroradiology **47**(11): 835-844.

Baciu, M. V., et al. (2003). "Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy." Epilepsy Behav **4**(6): 776-780.

Baier, B., et al. (2014). "Insula and sensory insular cortex and somatosensory control in patients with insular stroke." Eur J Pain **18**(10): 1385-1393.

Basbaum, A. I. and H. L. Fields (1984). "Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry." Annu Rev Neurosci **7**: 309-338.

Bautista, D. M., et al. (2007). "The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold." Nature **448**(7150): 204-208.



Benarroch, E. E. (2007). "Thermoregulation: recent concepts and remaining questions." Neurology **69**(12): 1293-1297.

Benbadis, S. R., et al. (1998). "Is speech arrest during wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language?" Brain Lang **65**(3): 441-446.

Bennett, C. M. and M. B. Miller (2010). "How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging?" Ann N Y Acad Sci **1191**: 133-155.

Benson, R. R., et al. (1999). "Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions." Neurology **52**(4): 798-809.

Benton, A. L., et al. (1973). "Tactile perception of direction in normal subjects. Implications for hemispheric cerebral dominance." Neurology **23**(11): 1248-1250.

Binder, J. R., et al. (1995). "Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging." Arch Neurol **52**(6): 593-601.

Binder, J. R., et al. (1996). "Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test." Neurology **46**(4): 978-984.

Bingel, U., et al. (2004). "Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study." Neuroimage **23**(1): 224-232.

Bingel, U., et al. (2003). "Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices." Neuroimage **18**(3): 740-748.

Bingel, U., et al. (2011). "The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl." Sci Transl Med **3**(70): 70ra14.

Blomqvist, A., et al. (2000). "Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus." Brain **123 Pt 3**: 601-619.

Bonthius, D. J., et al. (2005). "Pathology of the insular cortex in Alzheimer disease depends on cortical architecture." J Neuropathol Exp Neurol **64**(10): 910-922.

Bookheimer, S. (2007). "Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging." Neuropsychol Rev **17**(2): 145-155.

Bornhovd, K., et al. (2002). "Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study." Brain **125**(Pt 6): 1326-1336.

Bortz, J. and C. Schuster (2010). Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. mit 163 Tabellen. Berlin { u.a., Springer.

Boujraf, S., et al. (2009). "Ultrafast bold fMRI using single-shot spin-echo echo planar imaging." J Med Phys **34**(1): 37-42.

Boulant, J. A. (2006). "Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation." J Appl Physiol (1985) **100**(4): 1347-1354.

Brodmann, K. (1909). "Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde."

Brooks, J. C., et al. (2002). "fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention." Neuroimage **15**(2): 293-301.

Brooks, J. C. and I. Tracey (2007). "The insula: a multidimensional integration site for pain." Pain **128**(1-2): 1-2.

Brooks, J. C., et al. (2005). "Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging." Neuroimage **27**(1): 201-209.

Bushnell, M. C., et al. (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" Proc Natl Acad Sci U S A **96**(14): 7705-7709.

Carp, J. (2012). "The secret lives of experiments: methods reporting in the fMRI literature." Neuroimage **63**(1): 289-300.

Casey, K. L., et al. (1996). "Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain." J Neurophysiol **76**(1): 571-581.

Casey, K. L., et al. (2000). "Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain." J Neurophysiol **84**(1): 525-533.

Cauda, F., et al. (2012). "Meta-analytic clustering of the insular cortex: characterizing the meta-analytic connectivity of the insula when involved in active tasks." Neuroimage **62**(1): 343-355.

Cauda, F., et al. (2011). "Functional connectivity of the insula in the resting brain." Neuroimage **55**(1): 8-23.

Cauda, F., et al. (2012). "Shared "core" areas between the pain and other task-related networks." PLoS One **7**(8): e41929.

Cerliani, L., et al. (2012). "Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity variability in the human insular cortex." Hum Brain Mapp **33**(9): 2005-2034.

Chlebus, P., et al. (2007). "fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation." Exp Brain Res **179**(3): 365-374.

Coghill, R. C., et al. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." J Neurophysiol **82**(4): 1934-1943.

Cohen, J. (1969). Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York,, Academic Press.

Corbetta, M., et al. (2008). "The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind." Neuron **58**(3): 306-324.

Craig, A. D. (2000). "The functional anatomy of lamina I and its role in post-stroke central pain." Prog Brain Res **129**: 137-151.

Craig, A. D. (2002). "How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body." Nat Rev Neurosci **3**(8): 655-666.

Craig, A. D. (2003). "A new view of pain as a homeostatic emotion." Trends in Neurosciences **26**(6): 303-307.

Craig, A. D. (2003). "Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing." Annu Rev Neurosci **26**: 1-30.

Craig, A. D. (2005). "Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis?" Trends Cogn Sci **9**(12): 566-571.

Craig, A. D. (2009). "How do you feel--now? The anterior insula and human awareness." Nat Rev Neurosci **10**(1): 59-70.

Craig, A. D., et al. (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." Nat Neurosci **3**(2): 184-190.

Craig, A. D., et al. (1996). "Functional imaging of an illusion of pain." Nature **384**(6606): 258-260.

Cremers, H. R., et al. (2017). "The relation between statistical power and inference in fMRI." PLoS One **12**(11): e0184923.

Critchley, H. D. and N. A. Harrison (2013). "Visceral influences on brain and behavior." Neuron **77**(4): 624-638.

Critchley, H. D., et al. (2004). "Neural systems supporting interoceptive awareness." Nat Neurosci **7**(2): 189-195.

Davis, K. D. (2011). "Neuroimaging of pain: what does it tell us?" Curr Opin Support Palliat Care **5**(2): 116-121.

Davis, K. D. and G. E. Pope (2002). "Noxious cold evokes multiple sensations with distinct time courses." Pain **98**(1-2): 179-185.

Deblaere, K., et al. (2004). "MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing." Neuroradiology **46**(6): 413-420.

Deen, B., et al. (2011). "Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis." Cereb Cortex **21**(7): 1498-1506.

Denton, D., et al. (1999). "Neuroimaging of genesis and satiation of thirst and an interoceptor-driven theory of origins of primary consciousness." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(9): 5304-5309.

Derbyshire, S. W., et al. (1997). "Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity." Pain **73**(3): 431-445.

Desmond, J. E. and G. H. Glover (2002). "Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses." J Neurosci Methods **118**(2): 115-128.

Desmond, J. E., et al. (1995). "Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients." Brain **118** ( Pt 6): 1411-1419.

Dimicco, J. A. and D. V. Zaretsky (2007). "The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **292**(1): R47-63.

Djouhri, L. and S. N. Lawson (2004). "Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals." Brain Res Brain Res Rev **46**(2): 131-145.

Dosenbach, N. U., et al. (2007). "Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(26): 11073-11078.

du Prel, J. B., et al. (2010). "Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications." Dtsch Arztebl Int **107**(19): 343-348.

Dubin, A. E. and A. Patapoutian (2010). "Nociceptors: the sensors of the pain pathway." J Clin Invest **120**(11): 3760-3772.

Duerden, E. G. and M.-C. Albanese (2013). "Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data." Hum Brain Mapp **34**(1): 109-149.

Dumoulin, S. O., et al. (2017). "Ultra-high field MRI: Advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function." Neuroimage.

Eccleston, C. and G. Crombez (1999). "Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain." Psychol Bull **125**(3): 356-366.

Evans, K. C., et al. (2002). "BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger." J Neurophysiol **88**(3): 1500-1511.

Faramarzi, G., et al. (2016). "D1- and D2-like dopamine receptors within the nucleus accumbens contribute to stress-induced analgesia in formalin-related pain behaviours in rats." Eur J Pain: n/a-n/a.

Fera, F., et al. (2004). "EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: Sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth." Journal of Magnetic Resonance Imaging **19**(1): 19-26.

Fernandez, G., et al. (2001). "Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation." Neuroimage **14**(3): 585-594.

Fernandez, G., et al. (2003). "Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI." Neurology **60**(6): 969-975.

Ferretti, A., et al. (2003). "Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study." Neuroimage **20**(3): 1625-1638.

Foulkes, T. and J. N. Wood (2008). "Pain genes." PLoS Genet **4**(7): e1000086.

Friston, K. (2012). "Ten ironic rules for non-statistical reviewers." Neuroimage **61**(4): 1300-1310.

Frith, C., et al. (1999). "The neural correlates of conscious experience: an experimental framework." Trends Cogn Sci **3**(3): 105-114.

Gebhart, G. F. (2004). "Descending modulation of pain." Neurosci Biobehav Rev **27**(8): 729-737.

Goldstein, P., et al. (2016). "Empathy Predicts an Experimental Pain Reduction During Touch." J Pain.

Head, H. and G. Holmes (1911). "Sensory disturbances from cerebral lesions." Brain **34**(2-3): 102-254.

Henderson, L. A., et al. (2007). "Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: A single-trial fMRI study." Pain **128**(1-2): 20-30.

Henderson, L. A., et al. (2011). "Within-limb somatotopic representation of acute muscle pain in the human contralateral dorsal posterior insula." Hum Brain Mapp **32**(10): 1592-1601.

Hermey, G., et al. (2010). Der Experimentator: Neurowissenschaften, Spektrum Akademischer Verlag.

Hinke, R. M., et al. (1993). "Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech." Neuroreport **4**(6): 675-678.

Horsfall, L. (2016). "The Nocebo Effect." SAAD Dig **32**: 55-57.

Ingvar, M. (1999). "Pain and functional imaging." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **354**(1387): 1347-1358.

Jabbi, M., et al. (2007). "Empathy for positive and negative emotions in the gustatory cortex." Neuroimage **34**(4): 1744-1753.

Jansen, A., et al. (2006). "Interhemispheric dissociation of language regions in a healthy subject." Arch Neurol **63**(9): 1344-1346.

Jansen, A., et al. (2006). "The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility." Neuroimage **33**(1): 204-217.

Johnstone, T., et al. (2006). "The voice of emotion: an fMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions." Soc Cogn Affect Neurosci **1**(3): 242-249.

Kalisch, R., et al. (2006). "Neural correlates of self-distraction from anxiety and a process model of cognitive emotion regulation." J Cogn Neurosci **18**(8): 1266-1276.

Kanda, M., et al. (2000). "Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human." Brain Res **853**(2): 282-289.

Kenshalo Jr, D. R., et al. (1988). "SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation." Brain Res **454**(1-2): 378-382.

Kim, B. S., et al. (1995). "Contralateral hyperhidrosis after cerebral infarction. Clinicoanatomic correlations in five cases." Stroke **26**(5): 896-899.

Knecht, S., et al. (2000). "Language lateralization in healthy right-handers." Brain **123** ( Pt 1): 74-81.

Koelsch, S., et al. (2006). "Investigating emotion with music: an fMRI study." Hum Brain Mapp **27**(3): 239-250.

Kong, J., et al. (2006). "Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity." Hum Brain Mapp **27**(9): 715-721.

Korpelainen, J. T., et al. (1993). "Asymmetric sweating in stroke: a prospective quantitative study of patients with hemispherical brain infarction." Neurology **43**(6): 1211-1214.

Krämer, H. H., et al. (2007). "Activation of the cortical pain network by soft tactile stimulation after injection of sumatriptan." Pain **133**(1-3): 72-78.

Kucyi, A., et al. (2012). "Lateralization in intrinsic functional connectivity of the temporoparietal junction with salience- and attention-related brain networks." J Neurophysiol **108**(12): 3382-3392.

Labar, D. R., et al. (1988). "Unilateral hyperhidrosis after cerebral infarction." Neurology **38**(11): 1679-1682.

Lacroix-Fralish, M. L. and J. S. Mogil (2009). "Progress in genetic studies of pain and analgesia." Annu Rev Pharmacol Toxicol **49**: 97-121.

Lauterbur, P. C. (1973). "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance." Nature **242**(5394): 190-191.

Lee, M. H., et al. (2013). "Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications." AJNR Am J Neuroradiol **34**(10): 1866-1872.

Legrain, V., et al. (2011). "The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body." Prog Neurobiol **93**(1): 111-124.

Leibenluft, E., et al. (2004). "Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children." Biol Psychiatry **56**(4): 225-232.

Livesey, A. C., et al. (2007). "Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands." Neuropsychologia **45**(2): 321-331.

Maihofner, C., et al. (2002). "Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli--a magnetoencephalographic study." Pain **100**(3): 281-290.

Mazzola, L., et al. (2014). "Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex." Ann Neurol **76**(4): 609-619.

McAllen, R. M. (2007). "The cold path to BAT." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **292**(1): R124-126.

McCaffery, M., et al. (1968). Nursing practice theories related to cognition, bodily pain, and man-environment interactions. Los Angeles, UCLA Students' Store.

McCaffery, M. B., A.; Latham, J. (1997). "Schmerz."

Mekjavic, I. B. and O. Eiken (2006). "Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans." J Appl Physiol (1985) **100**(6): 2065-2072.

Menon, V. and L. Q. Uddin (2010). "Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function." Brain Struct Funct **214**(5-6): 655-667.

Merskey, H. (1994). "Logic, truth and language in concepts of pain." Qual Life Res **3 Suppl 1**: S69-76.

Mesulam, M. M. and E. J. Mufson (1982a). "Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain." J Comp Neurol **212**(1): 1-22.

Mesulam, M. M. and E. J. Mufson (1982b). "Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function." J Comp Neurol **212**(1): 38-52.



Mochizuki, H., et al. (2007). "Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: a human fMRI study." Neuroimage **36**(3): 706-717.

Mouraux, A., et al. (2011). "A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix"." Neuroimage **54**(3): 2237-2249.

Mucke, M., et al. (2014). "[Quantitative sensory testing]." Schmerz **28**(6): 635-646; quiz 647-638.

Mumford, J. A. and T. E. Nichols (2008). "Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation." Neuroimage **39**(1): 261-268.

Nakamura, K. and S. F. Morrison (2007). "Central efferent pathways mediating skin cooling-evoked sympathetic thermogenesis in brown adipose tissue." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **292**(1): R127-136.

Nimchinsky, E. A., et al. (1999). "A neuronal morphologic type unique to humans and great apes." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(9): 5268-5273.

Ogawa, S., et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(24): 9868-9872.

Ojemann, G. A. (1991). "Cortical organization of language." J Neurosci **11**(8): 2281-2287.

Oppenheimer, S. M., et al. (1992). "Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation." Neurology **42**(9): 1727-1732.

Ostrowsky, K., et al. (2002). "Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation." Cereb Cortex **12**(4): 376-385.

Pauling, L. (1935). "The Oxygen Equilibrium of Hemoglobin and Its Structural Interpretation." Proc Natl Acad Sci U S A **21**(4): 186-191.

Peltz, E., et al. (2011). "Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation." Neuroimage **54**(2): 1324-1335.

Petrovic, P., et al. (2002). "A regression analysis study of the primary somatosensory cortex during pain." Neuroimage **16**(4): 1142-1150.

Peyron, R., et al. (2000). "Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case." Pain **84**(1): 77-87.

Peyron, R., et al. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." Neurophysiol Clin **30**(5): 263-288.

Peyron, R., et al. (2004). "An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain." Neurology **63**(10): 1838-1846.

Phillips, M. L., et al. (2003). "The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation." Brain **126**(Pt 3): 669-684.

Platel, H., et al. (1997). "The structural components of music perception. A functional anatomical study." Brain **120** ( Pt 2): 229-243.

Ploner, M., et al. (1999). "Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing." J Neurophysiol **81**(6): 3100-3104.

Poustchi-Amin, M., et al. (2001). "Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A Review for the General Radiologist." RadioGraphics **21**(3): 767-779.

Preuschoff, K., et al. (2008). "Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk." J Neurosci **28**(11): 2745-2752.

Price, D. D. and R. Dubner (1977). "Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems." J Invest Dermatol **69**(1): 167-171.

Pujol, J., et al. (1999). "Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI." Neurology **52**(5): 1038-1043.

Raichle, M. E. and A. Z. Snyder (2007). "A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea." Neuroimage **37**(4): 1083-1090; discussion 1097-1089.

Raja, S. N., et al. (1988). "Peripheral mechanisms of somatic pain." Anesthesiology **68**(4): 571-590.

Ries, M. L., et al. (2004). "Functional MRI and Wada determination of language lateralization: a case of crossed dominance." Epilepsia **45**(1): 85-89.

Rolke, R., et al. (2006). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." Pain **123**(3): 231-243.

Romanovsky, A. A. (2007). "Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **292**(1): R37-46.

Rosengarten, B. and M. Kaps (2007). "Kombinierte EEG- und Doppler-Methode zur Bestimmung der neurovaskulären Kopplung am visuellen Kortex des Menschen." Klin Neurophysiol **38**(02): 128-135.

Schepers, R. J. and M. Ringkamp (2010). "Thermoreceptors and thermosensitive afferents." Neurosci Biobehav Rev **34**(2): 177-184.

Schmahmann, J. D. and D. Leifer (1992). "Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates." Arch Neurol **49**(10): 1032-1037.

Seeley, W. W., et al. (2007). "Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control." J Neurosci **27**(9): 2349-2356.

Seghier, M. L. (2008). "Laterality index in functional MRI: methodological issues." Magn Reson Imaging **26**(5): 594-601.

Seghier, M. L., et al. (2004). "Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects." Hum Brain Mapp **23**(3): 140-155.

Seifert, F. and C. Maihofner (2007). "Representation of cold allodynia in the human brain--a functional MRI study." Neuroimage **35**(3): 1168-1180.

Shelley, B. P. and M. R. Trimble (2004). "The insular lobe of Reil--its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans--a review." World J Biol Psychiatry **5**(4): 176-200.

Singer, T., et al. (2004). "Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain." Science **303**(5661): 1157-1162.

Smith, C. D. (2001). "A hypothalamic stroke producing recurrent hemihyperhidrosis." Neurology **56**(10): 1394-1396.

Spreer, J., et al. (2002). "Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing." Neuroradiology **44**(6): 467-474.

Springer, J. A., et al. (1999). "Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study." Brain **122** ( Pt 11): 2033-2046.

Sridharan, D., et al. (2008). "A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(34): 12569-12574.

Stephan, E., et al. (2003). "Functional neuroimaging of gastric distention." J Gastrointest Surg **7**(6): 740-749.

Stone, A. L., et al. (2016). "Pediatric Pain Beliefs Questionnaire: Psychometric Properties of the Short Form." J Pain **17**(9): 1036-1044.

Symonds, L. L., et al. (2006). "Right-lateralized pain processing in the human cortex: an FMRI study." J Neurophysiol **95**(6): 3823-3830.

Talairach, J. and P. Tournoux (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Stuttgart ; New York, Georg Thieme.

Taylor, K. S., et al. (2009). "Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex." Hum Brain Mapp **30**(9): 2731-2745.

Thulborn, K. R., et al. (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects **714**(2): 265-270.

Tolle, T. R., et al. (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." Ann Neurol **45**(1): 40-47.

Toro, R., et al. (2008). "Functional coactivation map of the human brain." Cereb Cortex **18**(11): 2553-2559.

Tracey, I. (2010). "Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans." Nat Med **16**(11): 1277-1283.

Tracey, I., et al. (2000). "Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study." Neurosci Lett **288**(2): 159-162.

Tracey, I. and P. W. Mantyh (2007). "The cerebral signature for pain perception and its modulation." Neuron **55**(3): 377-391.

Tracey, I., et al. (2002). "Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans." J Neurosci **22**(7): 2748-2752.

Treede, R. D., et al. (2000). "Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus." Pain **87**(2): 113-119.

Treede, R. D., et al. (1995). "Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin." J Physiol **483 ( Pt 3)**: 747-758.

Trepel, M. (2004). "Neuroanatomie Struktur und Funktion." 232 f.

Ture, U., et al. (1999). "Topographic anatomy of the insular region." J Neurosurg **90**(4): 720-733.

Uddin, L. Q. (2015). "Salience processing and insular cortical function and dysfunction." Nat Rev Neurosci **16**(1): 55-61.

Valet, M., et al. (2004). "Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis." Pain **109**(3): 399-408.

Van Hees, J. and J. Gybels (1981). "C nociceptor activity in human nerve during painful and non painful skin stimulation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **44**(7): 600-607.

Villringer, A. and U. Dirnagl (1995). "Coupling of brain activity and blood flow: Basis of functional neuroimaging." Cerebrovasc Brain Metab Rev **7**: 240-276.

Wada, J. and T. Rasmussen (2007). "Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960." J Neurosurg **106**(6): 1117-1133.

Wiech, K., et al. (2014). "Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions." Pain **155**(10): 2047-2055.

Wiech, K., et al. (2010). "Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain." J Neurosci **30**(48): 16324-16331.

Wiech, K. and I. Tracey (2013). "Pain, decisions, and actions: a motivational perspective." Front Neurosci **7**: 46.

Willis, W. D. (2004). Sensory Mechanisms of the Spinal Cord Volume 1: Primary Afferent Neurons and the Spinal Dorsal Horn Volume 2: Ascending Sensory Tracts and their Descending Control. Boston, MA, Springer US :.

Willis, W. D., Jr. (1985). "Central nervous system mechanisms for pain modulation." Appl Neurophysiol **48**(1-6): 153-165.

Woolf, C. J. and Q. Ma (2007). "Nociceptors--noxious stimulus detectors." Neuron **55**(3): 353-364.

WorldMedicalAssociation (2013). "World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects." JAMA: -.

Yarkoni, T. (2009). "Big Correlations in Little Studies: Inflated fMRI Correlations Reflect Low Statistical Power-Commentary on Vul et al. (2009)." Perspect Psychol Sci **4**(3): 294-298.

Yoshida, K., et al. (2005). "Fos activation in hypothalamic neurons during cold or warm exposure: projections to periaqueductal gray matter." Neuroscience **133**(4): 1039-1046.

Yuan, W., et al. (2006). "fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients." Epilepsia **47**(3): 593-600.

Zborowski, M., et al. (2003). "Red Blood Cell Magnetophoresis." Biophys J **84**(4): 2638-2645.

Zeller, M., et al. (2013). "Boosting BOLD fMRI by K-Space Density Weighted Echo Planar Imaging." PLoS One **8**(9): e74501.

# XI. Anhang

## Einverständniserklärung zur Nutzung von Abbildungen:

Von Ugur TÜRE <utüre@yeditepe.edu.tr> ✨ Antworten Weiterleiten Archivieren Junk Löschen Mehr ▾

Betreff: RE: Use of a figure from the paper "Topographic Anatomy of the Insular Region " for my dissertation 21.06.2017 11:45

An 'Wolfgang Schirner' <Wolfgang.Schirner@neuro.med.uni-giessen.de> ✨

Dear Dr. Schirner

Thank you for your kind message regarding my paper.  
Of course, you can use these figures in your work.

Best regards

Ugur Türe

-----Original Message-----  
From: Wolfgang Schirner [<mailto:Wolfgang.Schirner@neuro.med.uni-giessen.de>]  
Sent: Monday, June 19, 2017 6:51 AM  
To: Ugur Türe  
Subject: Use of a figure from the paper "Topographic Anatomy of the Insular Region " for my dissertation

Dear Prof. Dr. Türe,

My name is Wolfgang Schirner. I work as assistant physician at the department of neurology at the university hospital in Giessen, Hesse, Germany. Currently I try to complete my dissertation: My colleagues and me performed an fMRI pain study. I cited the above-mentioned paper. In addition (for the dissertation not for the paper) I would like to use (properly cited of course) the figure of the sylvian fissure and the insular cortex from your paper (FIG. 1. Photographs of brain specimens, Topographic Anatomy of the Insular Region, U.Türe et al, 1999). The guidelines given to us by the Justus-Liebig-University of Gießen for the correct writing of a dissertation tell us, that due to the copyright we should have the agreement of the author before using a figure in our work. Therefore this eMail and my polite request: Do you agree, that I use the above-mentioned figure regular cited in my dissertation?

Sincerely yours  
Wolfgang Schirner

Von Craig, Arthur - SJHMC <Arthur.Craig@DignityHealth.org> ✨ Antworten Weiterleiten Archivieren Junk Löschen Mehr ▾

Betreff: RE: Use of the figure of the spinothalamocortical pathway from the paper "How do you feel?" for my dissertation 14.06.2017 20:18

An Wolfgang Schirner <Wolfgang.Schirner@neuro.med.uni-giessen.de> ✨

Hello Mr. Schirner

You are certainly welcome to use the figure from my paper in your dissertation.

I hope to read your paper in a journal someday.

All the best  
Bud Craig

You certainly have my permission to use the figure from my paper in your dissertation. I look forward to seeing

-----Original Message-----  
From: Wolfgang Schirner [<mailto:Wolfgang.Schirner@neuro.med.uni-giessen.de>]  
Sent: Friday, June 09, 2017 8:37 AM  
To: Craig, Arthur - SJHMC <[Arthur.Craig@DignityHealth.org](mailto:Arthur.Craig@DignityHealth.org)>  
Subject: Use of the figure of the spinothalamocortical pathway from the paper "How do you feel?" for my dissertation

Dignityhealth.org made the following annotations

-----  
STOP, THINK, READ. This is an external email. Exercise extra caution responding to it, opening attachments and following links.  
-----

Dear Dr. Craig,

My name is Wolfgang Schirner. I work as assistant physician at the department of neurology at the university hospital in Giessen, Hesse, Germany. Currently I try to complete my dissertation: My colleagues and me performed an fMRI pain study. I cited more than one of your publications. For the dissertation - not for the paper - i would like to use (properly cited of course) the figure of the spinothalamocortical pathway (Figure 1, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, A.D. Craig, 2002). The guidelines given to us by the Justus-Liebig-University of Gießen for the correct writing of a dissertation tell us, that due to the copyright we should have the agreement of the author before using a figure in our work. Therefore this eMail and my polite request: Do you agree, that I use the above-mentioned figure regular cited in my dissertation?

Sincerely yours  
Wolfgang Schirner

### **Publikationen und Kongressbeiträge in Zusammenhang mit dieser Arbeit:**

Schirner W.P., Döring K. et al. (2014). „Gibt es eine Lateralisierung bei der Schmerzverarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz?“ Klinische Neurophysiologie 2014; 45 – P95. DOI: 10.1055/s-0034-1371308

In Vorbereitung:

Schirner, W.P., Habig, K. et al., Is the processing of heat- and cold pain lateralized to the right hemisphere?